

**Family list**

37 family members for:

**WO9805641**

Derived from 31 applications.

- 21 FLUORINATED 1,4-BISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**  
Publication info: KR2000022214 A - 2000-04-25
- 22 FLUORINATED 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**  
Publication info: NO990472 A - 1999-02-01  
NO990472D D0 - 1999-02-01
- 23 Fluorinated 1,4-disubstituted piperidine derivatives, preparation and use as M3 receptor inhibitors**  
Publication info: NZ333842 A - 2001-05-25
- 24 FLUORINE CONTAINING 1,4-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF PIPERIDINE**  
Publication info: PL331431 A1 - 1999-07-19
- 25 FLUORINATED 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**  
Publication info: SK12299 A3 - 2000-05-16
- 26 FLUORINATED 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**  
Publication info: TR9900204T T2 - 2000-01-21
- 27 FLUORINATED 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**  
Publication info: TR200001482T T2 - 2000-11-21
- already cited* **28 Fluorine-containing 1,4-disubstituted piperidine derivatives**  
Publication info: ~~US5948792 A~~ - 1999-09-07
- 29 Fluorine-containing 1, 4-disubstituted piperidine derivatives**  
Publication info: US6040449 A - 2000-03-21
- 30 FLUORINATED 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**  
Publication info: WO9805641 A1 - 1998-02-12
- 31 Fluorine-containing 1,4-disubstituted piperidine derivatives**  
Publication info: ZA9706813 A - 1998-02-11

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

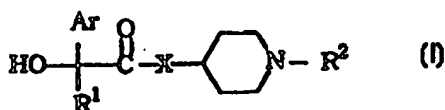
B13

世界知的所有権機関  
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

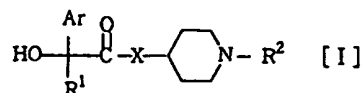
<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07D 211/46, 211/58, 213/75, 401/06,</b> <b>405/06, 409/06, A61K 31/445, C07C</b> <b>59/56</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO98/05641</b>  <b>(43) 国際公開日</b> <b>1998年2月12日(12.02.98)</b>
<b>(21) 国際出願番号</b> <b>PCT/JP97/02600</b>  <b>(22) 国際出願日</b> <b>1997年7月28日(28.07.97)</b>  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平8/219436 <b>1996年8月1日(01.08.96)</b> <b>JP</b> 特願平9/53979 <b>1997年2月21日(21.02.97)</b> <b>JP</b>  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 土谷義己(TSUCHIYA, Yoshimi)[JP/JP] 大沢浩一(OHSAWA, Hirokazu)[JP/JP] 川上久美子(KAWAKAMI, Kumiko)[JP/JP] 大脇健二(OHWAKI, Kenji)[JP/JP] 錦辺 優(NISHIKIBE, Masaru)[JP/JP] 〒300-26 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)	<b>(81) 指定国</b> <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA,</b> <b>CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP,</b> <b>KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK,</b> <b>MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SI.,</b> <b>TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許</b> <b>(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ,</b> <b>BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK,</b> <b>ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF,</b> <b>BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>  添付公開書類 国際調査報告書	

**(54)Title: FLUORINATED 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES****(54)発明の名称** 含フッ素1,4-ジ置換ピペリジン誘導体**(57) Abstract**

Novel fluorinated 1,4-disubstituted piperidine derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Ar represents aryl or heteroaryl having 1 or 2 heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur in which one to three hydrogen atoms on the aryl or heteroaryl ring may be substituted by lower alkyl, etc.; R<sup>1</sup> represents C<sub>1-3</sub> cycloalkyl in which one to four arbitrary hydrogen atoms may be substituted by fluorine; R<sup>2</sup> represents saturated or unsaturated, aliphatic C<sub>3-15</sub> hydrocarbon in which one to six arbitrary hydrogen atoms may be substituted by fluorine, aralkyl, arylalkenyl, or heteroarylalkyl or heteroarylalkenyl having one or two heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, in which one to three hydrogen atoms on the aralkyl, arylalkenyl, heteroarylalkyl or heteroarylalkenyl ring may be substituted by lower alkyl, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, nitro, lower alkoxy, carbonyl, halogeno, lower alkoxy, amino, etc.; and X represents O or NH, provided that at least one of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> has one or more fluorine atoms. Because of having selective muscarinic receptor antagonism and being excellent in oral activity, persistence of the action and dynamic *in vivo*, these compounds are useful as efficacious and safe remedies or preventives with little side effects for respiratory, urologic and digestive diseases.

## (57) 要約

本発明は、一般式 [I]



[式中、Arはアリール基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（該アリール基及びヘテロアリール基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基等で置換されていてもよい。）を表し、R<sup>1</sup>は任意の1～4個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数3～6個のシクロアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリールアルケニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基若しくはヘテロアリールアルケニル基（該アラルキル基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキル基及びヘテロアリールアルケニル基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基等で置換されていてもよい。）を表し、そしてXはO又はNHを表す。但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の中、少なくとも一つは、一以上のフッ素原子を有する。]で示される新規な含フッ素1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体又はその薬学的に許容されうる塩に関するものである。

本発明の化合物は選択的ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有し、かつ、優れた経口活性、作用持続性及び体内動態を示すため、副作用が少なく安全で有効な、呼吸器系疾患、泌尿器系疾患、消化器系疾患の治療又は予防剤として有用である。

## 参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴス	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴィエトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

1

## 明 細 書

含フッ素 1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体

5      技術分野

本発明は、新規な含フッ素 1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体、その製造方法、それを含む医薬及びその医薬としての使用、特に各種の呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の治療又は予防のための使用に関する。

10      背景技術

ムスカリン受容体への拮抗は気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渇、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少、頻脈等の作用を引き起こすことが古くから知られている [Basic and Clinical Pharmacology 4th Ed., (APPLETON & LANGE) PP83-PP92, (1989) 及び Drug News & Perspective, 5 (6), PP345-PP352 (1992) 等参照]。

近年、ムスカリン受容体には少なくとも 3 種のサブタイプが存在し、M<sub>1</sub> 受容体は主に脳に、M<sub>2</sub> 受容体は心臓等に、そして M<sub>3</sub> 受容体は平滑筋や腺組織に存在することが明らかとなった。しかしながら、現在までに数多く知られている既存のムスカリン受容体に拮抗作用を有する化合物はいずれもこれら 3 種のサブタイプに対して非選択的に拮抗してしまう。そのため例えば、呼吸器系疾患の治療剤又は予防剤として用いようとする場合、口渇、悪心、散瞳等の副作用に加えて、特に M<sub>1</sub> 受容体に起因する痴呆等の中枢神経系及び M<sub>2</sub> 受容体に起因する心悸亢進等の心臓に関わる重篤な副作用が問題となり、その改善が強く求められている。

本発明者らは、このような薬剤として、1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体を開示した (PCT WO96/33973 参照)。しかし更に優れた薬剤の創製が望まれる。

30      本発明の目的は、前記の公知化合物より更に優れた薬剤を創製することに

WO 98/05641

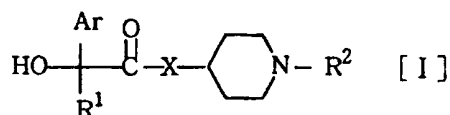
PCT/JP97/02600

2

より、高選択的ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有し、副作用が少なく安全で有効な、ムスカリンM<sub>3</sub>受容体が関与する疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁及び頻尿等の泌尿器系疾患；及び乗り物酔いの治療又は予防剤を提供することである。

### 発明の開示

本発明は、一般式 [ I ]



[式中、Arはアリール基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（該アリール基及びヘテロアリール基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。）を表し、R<sup>1</sup>は任意の1～4個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数3～6個のシクロアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリールアルケニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基若しくはヘテロアリールアルケニル基（該アラルキル基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキル基及びヘテロアリールアルケニル基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

3

基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。)を表し、そしてXはO又はNHを表す。但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の中、少なくとも一つは、一以上のフッ素原子を有する。]で示される新規な含フッ素

5 1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体又はその薬学的に許容されうる塩を提供するものである。

本発明により提供される上記式 [I] の化合物は、有効な選択的ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有しており、かつ、優れた経口活性、作用持続性及び体内動態を示すことから、副作用が少なく安全であり、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁及び頻尿等の泌尿器系疾患；及び乗り物酔いの治療又は予防のために極めて有用である。

10

以下に、明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明についてさらに詳細に説明する。

15

「アリール基（該アリール基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。）」とは未置換又は置換された炭素数6～11個のアリール基を意味し、例えば未置換又は上記の置換基で置換されたフェニル基、ナフチル基等を挙げることができる。

20

「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（該ヘテロアリール基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。）」とは、例えば未置換又は上記の置換基で置換された2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-

25

30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

4

ーイミダゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-フリル基、  
3-フリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-ピリミジニル基、4-  
ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、2-ピラジニル基、3-ピリダジ  
ニル基、4-ピリダジニル基、2-キノリニル基、2-ベンゾチエニル基又  
5 は2-インドリル基等を挙げることができる。

「1~4個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数3~6  
個のシクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチ  
ル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-フルオロシクロプロピル  
基、1-フルオロシクロブチル基、1-フルオロシクロペンチル基、1-フ  
10 ルオロシクロヘキシル基、2-フルオロシクロプロピル基、2-フルオロシ  
クロブチル基、2-フルオロシクロペンチル基、2-フルオロシクロヘキシル  
基、3-フルオロシクロブチル基、3-フルオロシクロペンチル基、3-  
フルオロシクロヘキシル基、4-フルオロシクロヘキシル基、2, 2-ジフ  
ルオロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロブチル基、2, 2-ジ  
15 フルオロシクロペンチル基、2, 2-ジフルオロシクロヘキシル基、3, 3-  
ジフルオロシクロブチル基、3, 3-ジフルオロシクロペンチル基、3, 3-  
ジフルオロシクロヘキシル基、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル基、  
3, 3, 4, 4-テトラフルオロシクロペンチル基、3, 3, 4, 4-テト  
ラフルオロシクロヘキシル基、2, 3-ジフルオロシクロブチル基、2,  
20 3-ジフルオロシクロペンチル基、3, 4-ジフルオロシクロペンチル基、  
2, 3-ジフルオロシクロヘキシル基、3, 4-ジフルオロシクロヘキシル  
基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロブチル基、2, 2, 3, 3-テ  
トラフルオロシクロペンチル基が挙げられる。

「任意の1~6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数  
25 5~15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基」とは、炭素数5~15個  
の直鎖状若しくは分岐状であり、例えば、任意の1~6個の水素原子がフッ  
素原子で置換されていてもよい炭素数5~15個のアルキル基、アルケニル  
基、アルキニル基、シクロアルキリデンアルキル基、シクロアルキル環上の  
任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルアル  
30 キル基、シクロアルキルアルケニル基及びシクロアルキルアルキニル基並び



WO 98/05641

PCT/JP97/02600

5

にシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていて  
もよいシクロアルケニルアルキル基及びシクロアルケニルアルケニル基等を  
包含する。

そのような脂肪族炭化水素基としては、具体的に例えば、2-メチルブ  
5 チル基、3-メチルブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、2-メチルペン  
チル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、ヘキシル基、2-  
メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メ  
チルヘキシル基、2, 4-ジメチルペンチル基、2-エチルヘキシル基、  
4, 5-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルペンチル基、ヘプチル基、  
10 4-メチルヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、  
ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、3-フルオ  
ロメチルブチル基、1-フルオロペンチル基、4-フルオロペンチル基、  
5-フルオロペンチル基、1, 1-ジフルオロペンチル基、4, 4-ジフル  
オロペンチル基、5, 5, 5-トリフルオロペンチル基、1, 1, 4, 4-  
15 テトラフルオロペンチル基、1, 1, 5, 5, 5-ペンタフルオロペンチル  
基、1-フルオロヘキシル基、5-フルオロヘキシル基、6-フルオロヘキ  
シル基、1, 1-ジフルオロヘキシル基、5, 5-ジフルオロヘキシル基、  
6, 6, 6-トリフルオロヘキシル基、1, 1, 5, 5-テトラフルオロヘ  
キシル基、1, 1, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル基、1-フルオ  
20 ロ-4-メチルペンチル基、2-フルオロ-4-メチルペンチル基、3-フル  
オロ-4-メチルペンチル基、4-フルオロ-4-メチルペンチル基、  
4-フルオロメチルペンチル基、1, 1-ジフルオロ-4-メチルペンチル  
基、4-トリフルオロメチルペンチル基、5, 5, 5-トリフルオロ-4-  
トリフルオロメチルペンチル基、1, 1-ジフルオロ-4-トリフルオロメ  
25 チルペンチル基、1, 1, 5-トリフルオロ-4-メチルペンチル基、1-  
フルオロ-4-メチルヘキシル基、4-フルオロ-4-メチルヘキシル基、  
5-フルオロ-4-メチルヘキシル基、6-フルオロ-4-メチルヘキシル  
基、1, 1-ジフルオロ-4-メチルヘキシル基、5, 5-ジフルオロ-  
4-メチルヘキシル基、4-トリフルオロメチルヘキシル基、6, 6, 6-  
30 トリフルオロ-4-メチルヘキシル基、6, 6, 6-トリフルオロ-4-ト

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

6

リフルオロメチルヘキシル基、1, 1-ジフルオロ-4-トリフルオロメチルヘキシル基、1, 1-ジフルオロ-6, 6, 6-トリフルオロ-4-メチルヘキシル基等の未置換及びフッ素原子置換アルキル基；

3-メチル-2-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-  
5 ペンテニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、3-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、4-メチル-2-ヘキセニル基、4-メチル-3-ヘキセニル基、4-メチル-4-ヘキセニル基、5-メチル-2-ヘキセニル基、5-  
10 -メチル-3-ヘキセニル基、5-メチル-4-ヘキセニル基、5-メチル-2-ヘプテニル基、5-メチル-3-ヘプテニル基、5-メチル-4-ヘプテニル基、5-メチル-5-ヘプテニル基、3, 4-ジメチル-2-ペンテニル基、3, 4-ジメチル-3-ペンテニル基、4, 5-ジメチル-2-ヘキセニル基、4, 5-ジメチル-3-ヘキセニル基、4, 5-ジメチル-  
15 4-ヘキセニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基、1-フルオロ-4-メチル-3-ペンテニル基、2-フルオロ-4-メチル-3-ペンテニル基、(E)-4-フルオロメチル-3-ペンテニル基、(Z)-4-フルオロメチル-3-ペンテニル基、1, 1-ジフルオ  
20 ロ-4-メチル-3-ペンテニル基、2, 2-ジフルオロ-4-メチル-3-ペンテニル基、(E)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル基、(Z)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル基、(E)-1, 1-ジフルオロ-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル基、(Z)-1, 1-ジフルオロ-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル基、5, 5, 5-ト  
25 リフルオロ-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル基、1-フルオロ-4-メチル-2-ペンテニル基、4-フルオロ-4-メチル-2-ペンテニル基、4-フルオロメチル-2-ペンテニル基、1, 1-ジフルオロ-4-メチル-2-ペンテニル基、4-トリフルオロメチル-2-ペンテニル基、4-フルオロ-1, 1-ジフルオロ-4-メチル-2-ペンテニル基、1, 1-  
30 1-ジフルオロ-4-トリフルオロメチル-2-ペンテニル基、1-フルオ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

7

ロー 4-メチル-4-ペンテニル基、2-フルオロ-4-メチル-4-ペン  
テニル基、3-フルオロ-4-メチル-4-ペンテニル基、4-フルオロメ  
チル-4-ペンテニル基、1, 1-ジフルオロ-4-メチル-4-ペンテニ  
ル基、2, 2-ジフルオロ-4-メチル-4-ペンテニル基、3, 3-ジフ  
5 ルオロ-4-メチル-4-ペンテニル基、4-トリフルオロメチル-4-ペ  
ンテニル基、1, 1-ジフルオロ-4-トリフルオロメチル-4-ペンテ  
ニル基、1, 1, 3, 3-テトラフルオロ-4-メチル-4-ペンテニル基、  
1-フルオロ-4-メチル-3-ヘキセニル基、2-フルオロ-4-メチ  
ル-3-ヘキセニル基、4-フルオロメチル-3-ヘキセニル基、6-フル  
10 オロ-4-メチル-3-ヘキセニル基、4-トリフルオロメチル-3-ヘキ  
セニル基、1, 1-ジフルオロ-4-メチル-3-ヘキセニル基、2, 2-  
ジフルオロ-4-メチル-3-ヘキセニル基、4-トリフルオロメチル-  
3-ヘキセニル基、5, 5-ジフルオロメチル-3-ヘキセニル基、6,  
6, 6-トリフルオロ-4-メチル-3-ヘキセニル基、1, 1-ジフルオ  
15 ロ-4-トリフルオロメチル-3-ヘキセニル基、1, 1-ジフルオロ-  
6, 6, 6-トリフルオロメチル-3-ヘキセニル基、6, 6, 6-トリフ  
ルオロ-4-トリフルオロメチル-3-ヘキセニル基等の未置換及びフッ素  
原子置換アルケニル基；

2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、4-メチル-2  
20 -ペンチニル基、オクチニル基、ノニル基、デシニル基、ウンデシニル  
基、ドデシニル基、トリデシニル基、テトラデシニル基、ペンタデシニル基  
等及びこれらの任意の1~6個の水素原子がフッ素原子で置換されたアルキ  
ニル基；

シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロプロピルブチ  
25 ル基、シクロプロピルペンチル基、シクロプロピルヘキシル基、シクロプロ  
ピルヘブチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロブ  
チルプロピル基、シクロブチルブチル基、シクロブチルペンチル基、シクロ  
ペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルプロピル基、  
シクロペンチルブチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル  
30 基、シクロヘキシルプロピル基、シクロヘキシルブチル基、シクロヘブチル

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

8

メチル基、シクロヘプチルエチル基、シクロヘプチルプロピル基、シクロヘ  
プチルブチル基、シクロオクチルメチル基、シクロオクチルエチル基、シク  
ロオクチルプロピル基、シクロオクチルブチル基、1-メチルシクロペンチ  
ルメチル基、2-メチルシクロペンチルメチル基、3-メチルシクロペンチ  
ルメチル基、1-エチルシクロペンチルメチル基、2-エチルシクロペンチ  
ルメチル基、3-エチルシクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチ  
ル基、2-(1-メチルシクロペンチル)エチル基、2-(2-メチルシク  
ロペンチル)エチル基、2-(3-メチルシクロペンチル)エチル基、2-  
(1-エチルシクロペンチル)エチル基、2-(2-エチルシクロペンチ  
ル)エチル基、2-(3-エチルシクロペンチル)エチル基、1-メチルシ  
クロヘキシルメチル基、2-メチルシクロヘキシルメチル基、3-メチルシ  
クロヘキシルメチル基、4-メチルシクロヘキシルメチル基、1-エチルシ  
クロヘキシルメチル基、2-エチルシクロヘキシルメチル基、3-エチルシ  
クロヘキシルメチル基、4-エチルシクロヘキシルメチル基、シクロヘキシ  
ルエチル基、2-(1-メチルシクロヘキシル)エチル基、2-(2-メチ  
ルシクロヘキシル)エチル基、2-(3-メチルシクロヘキシル)エチル  
基、2-(4-メチルシクロヘキシル)エチル基、2-(1-エチルシクロ  
ヘキシル)エチル基、2-(2-エチルシクロヘキシル)エチル基、2-  
(3-エチルシクロヘキシル)エチル基、2-(4-エチルシクロヘキシ  
ル)エチル基、1-メチルシクロヘプチルメチル基、2-メチルシクロヘプ  
チルメチル基、3-メチルシクロヘプチルメチル基、4-メチルシクロヘプ  
チルメチル基、1-エチルシクロヘプチルメチル基、2-エチルシクロヘプ  
チルメチル基、3-エチルシクロヘプチルメチル基、4-エチルシクロヘプ  
チルメチル基、2-シクロヘプチルエチル基、2-(1-メチルシクロヘプ  
チル)エチル基、2-(2-メチルシクロヘプチル)エチル基、2-(3-  
メチルシクロヘプチル)エチル基、2-(4-メチルシクロヘプチル)エチ  
ル基、2-(1-エチルシクロヘプチル)エチル基、2-(2-エチルシク  
ロヘプチル)エチル基、2-(3-エチルシクロヘプチル)エチル基、2-  
(4-エチルシクロヘプチル)エチル基、1-メチルシクロオクチルメチル  
基、2-メチルシクロオクチルメチル基、3-メチルシクロオクチルメチル

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

9

基、4-メチルシクロオクチルメチル基、5-メチルシクロオクチルメチル  
基、1-エチルシクロオクチルメチル基、2-エチルシクロオクチルメチル  
基、3-エチルシクロオクチルメチル基、4-エチルシクロオクチルメチル  
基、5-エチルシクロオクチルメチル基、2-(1-メチルシクロオクチル)  
5 エチル基、2-(2-メチルシクロオクチル)エチル基、2-(3-メ  
チルシクロオクチル)エチル基、2-(4-メチルシクロオクチル)エチル  
基、2-(5-メチルシクロオクチル)エチル基、2-(1-エチルシクロ  
オクチル)エチル基、2-(2-エチルシクロオクチル)エチル基、2-  
(3-エチルシクロオクチル)エチル基、2-(4-エチルシクロオクチル)  
10 エチル基、2-(5-エチルシクロオクチル)エチル基、1-フルオ  
ロー1-シクロヘキシルメチル基、2-フルオロシクロヘキシルメチル基、  
3-フルオロシクロヘキシルメチル基、4-フルオロシクロヘキシルメチル  
基、1, 1-ジフルオロー1-シクロヘキシルメチル基、2, 2-ジフルオ  
ロシクロヘキシルメチル基、3, 3-ジフルオロシクロヘキシルメチル基、  
15 4, 4-ジフルオロシクロヘキシルメチル基、1-フルオロー1-シクロヘ  
プチルメチル基、2-フルオロシクロヘプチルメチル基、3-フルオロシク  
ロヘプチルメチル基、4-フルオロシクロヘプチルメチル基、1, 1-ジフ  
ルオロー1-シクロヘプチルメチル基、2, 2-ジフルオロシクロヘプチル  
メチル基、3, 3-ジフルオロシクロヘプチルメチル基、4, 4-ジフルオ  
20 ロシクロヘプチルメチル基、1-フルオロー1-(3-メチルシクロヘキシ  
ル)メチル基、2-フルオロー3-メチルシクロヘキシルメチル基、3-フ  
ルオロー3-メチルシクロヘキシルメチル基、4-フルオロー3-メチルシ  
クロヘキシルメチル基、1, 1-ジフルオロー1-(3-メチルシクロヘキシ  
ル)メチル基、2, 2-ジフルオロー3-メチルシクロヘキシルメチル  
25 基、3-トリフルオロメチルシクロヘキシルメチル基、4, 4-ジフルオ  
ロー3-メチルシクロヘキシルメチル基、1-フルオロー2-シクロペンチ  
ルエチル基、2-(2-フルオロシクロペンチル)エチル基、2-(3-フル  
オロシクロペンチル)エチル基、1, 1-ジフルオロー2-シクロペンチ  
ルエチル基、2-(2, 2-ジフルオロシクロペンチル)エチル基、2-  
30 (3, 3-ジフルオロシクロペンチル)エチル基、1, 1-ジフルオロー

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

10

2- (2, 2-ジフルオロシクロペンチル) エチル基、1, 1-ジフルオロ-2- (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) エチル基等のシクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよい未置換及びフッ素原子置換シクロアルキルアルキル基；

5 シクロプロピリデンエチル基、シクロプロピリデンプロピル基、シクロプロピリデンブチル基、シクロプロピリデンペンチル基、シクロブチリデンエチル基、シクロブチリデンプロピル基、シクロブチリデンブチル基、シクロブチリデンペンチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペンチリデンプロピル基、シクロペンチリデンブチル基、シクロペンチリデンペンチル基、  
10 シクロヘキシリデンエチル基、シクロヘキシリデンプロピル基、シクロヘキシリデンブチル基、シクロヘキシリデンペンチル基、シクロヘプチリデンエチル基、シクロヘプチリデンプロピル基、シクロヘプチリデンブチル基、シクロヘプチリデンペンチル基、シクロオクチリデンエチル基、シクロオクチリデンプロピル基、シクロオクチリデンブチル基、シクロオクチリデンペンチル基等及びこれらの任意の1～6個の水素原子がフッ原子で置換されたシクロアルキリデンアルキル基；

シクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロプロピルプロペニル基、シクロプロピルブテニル基、シクロプロピルペンテニル基、シクロプロピルヘキセニル基、シクロプロピルヘブテニル基、シクロブチルプロペニル基、シクロブチルブテニル基、シクロブチルペンテニル基、シクロペンチルプロペニル基、シクロペンチルブテニル基、シクロペンチルペンテニル基、シクロヘキシルプロペニル基、シクロヘキシルブテニル基、シクロヘキシルペンテニル基、シクロヘプチルプロペニル基、シクロオクチルプロペニル基等及びこれらの任意の1～6個の水素原子  
25 がフッ原子で置換されたシクロアルキルアルケニル基；

シクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロプロピルプロピニル基、シクロプロピルブチニル基、シクロプロピルペンチニル基、シクロプロピルヘキシニル基、シクロプロピルヘブチニル基、シクロブチルプロピニル基、シクロブチルブチニル基、シクロブチルペンチニル基、シクロペンチルプロピニル基、シクロペンチルブチニル基、  
30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

11

シクロペンチルペンチニル基、シクロヘキシルプロピニル基、シクロヘキシルブチニル基、シクロヘキシルペンチニル基等及びこれらの任意の1～6個の水素原子がフッ原子で置換されたシクロアルキルアルキニル基；

シクロプロペニルエチル基、シクロプロペニルプロピル基、シクロプロペニルブチル基、シクロプロペニルペンチル基、シクロプロペニルヘキシル基、  
5 シクロプロペニルヘプチル基、シクロブテニルメチル基、シクロブテニルエチル基、シクロブテニルプロピル基、シクロペンテニルメチル基、シクロヘキセニルメチル基、シクロヘキセニルエチル基、シクロヘプテニルメチル基、シクロヘプテニルエチル基、シクロオクテニルメチル基、シクロオクテニルエチル基、  
10 (1-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(1-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(5-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(5-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、  
15 (3-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(4-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(1-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、  
(1-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、  
20 (2-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(6-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(6-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(6-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、  
(3-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、  
25 (3-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(5-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(5-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(5-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、  
(4-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(1-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、  
30 (1-メチル-3-シクロヘプ

**PCT/JP97/02600**

12

テニル) メチル基、(1-メチル-4-シクロヘプテニル) メチル基、(2-  
 -メチル-1-シクロヘプテニル) メチル基、(2-メチル-2-シクロヘ  
 プテニル) メチル基、(2-メチル-3-シクロヘプテニル) メチル基、  
 (2-メチル-4-シクロヘプテニル) メチル基、(7-メチル-3-シク  
 5 ロヘプテニル) メチル基、(7-メチル-2-シクロヘプテニル) メチル  
 基、(7-メチル-1-シクロヘプテニル) メチル基、(3-メチル-1-  
 シクロヘプテニル) メチル基、(3-メチル-2-シクロヘプテニル) メチ  
 ル基、(3-メチル-3-シクロヘプテニル) メチル基、(3-メチル-4-  
 -シクロヘプテニル) メチル基、(6-メチル-3-シクロヘプテニル) メ  
 10 チル基、(6-メチル-2-シクロヘプテニル) メチル基、(6-メチル-  
 1-シクロヘプテニル) メチル基、(4-メチル-1-シクロヘプテニル)  
 メチル基、(4-メチル-2-シクロヘプテニル) メチル基、(4-メチル-  
 -3-シクロヘプテニル) メチル基、(4-メチル-4-シクロヘプテニ  
 ル) メチル基、(5-メチル-3-シクロヘプテニル) メチル基、(5-メ  
 15 チル-2-シクロヘプテニル) メチル基、(5-メチル-1-シクロヘプテ  
 ニル) メチル基、(1-メチル-2-シクロオクテニル) メチル基、(1-  
 メチル-3-シクロオクテニル) メチル基、(1-メチル-4-シクロオク  
 テニル) メチル基、(2-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(2-  
 -メチル-2-シクロオクテニル) メチル基、(2-メチル-3-シクロオ  
 20 クテニル) メチル基、(2-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基、  
 (8-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基、(8-メチル-3-シク  
 ロオクテニル) メチル基、(8-メチル-2-シクロオクテニル) メチル  
 基、(8-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(3-メチル-1-  
 シクロオクテニル) メチル基、(3-メチル-2-シクロオクテニル) メチ  
 25 ル基、(3-メチル-3-シクロオクテニル) メチル基、(3-メチル-4-  
 -シクロオクテニル) メチル基、(7-メチル-4-シクロオクテニル) メ  
 チル基、(7-メチル-3-シクロオクテニル) メチル基、(7-メチル-  
 2-シクロオクテニル) メチル基、(7-メチル-1-シクロオクテニル)  
 メチル基、(4-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(4-メチル-  
 30 -2-シクロオクテニル) メチル基、(4-メチル-3-シクロオクテニル)



WO 98/05641

PCT/JP97/02600

13

ル) メチル基、(4-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基、(6-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基、(6-メチル-2-シクロオクテニル) メチル基、(6-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(5-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(5-メチル-2-シクロオクテニル) メチル基、(5-メチル-3-シクロオクテニル) メチル基、(5-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基等及びこれらの任意の1~6個の水素原子がフッ原子で置換されたシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル基；

シクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよいシクロプロペニルプロペニル基、シクロプロペニルブテニル基、シクロブテニルブテニル基、シクロペンテニルプロペニル基、シクロペンテニルブテニル基、シクロプロペニルペンテニル基、シクロプロペニルヘキセニル基、シクロプロペニルヘプテニル基、シクロブテニルプロペニル基、シクロヘキセニルプロペニル基、シクロヘキセニルブテニル基等及びこれらの任意の1~6個の水素原子がフッ素原子で置換されたシクロアルケニルアルケニル基等が挙げられる。

「アラルキル基(該アラルキル基の環上の任意の1~3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。)」とは未置換又は置換された炭素数7~12個のアラルキル基を意味し、例えば未置換又は上記の置換基で置換されたベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基等を挙げることができる。

「アリールアルケニル基(該アリールアルケニル基の環上の任意の1~3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。)」とは未置換又は置換された炭素数8~12個のアリールアルケニル基を意味し、例えば未置換又は上記の置換基で置換されたフェニルプロペニル基、ナフチルプロペニル基等を挙げることができる。

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

14

「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる 1～2 個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基（該ヘテロアリールアルキル基の環上の任意の 1～3 個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。）」とは、例えば未置換又は上記の置換基で置換された 2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-チアゾリルメチル基、4-チアゾリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、4-イミダゾリルメチル基、3-ピラゾリルメチル基、4-ピラゾリルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、3-ピリダジニルメチル基、4-ピリダジニルメチル基、3-キノリルメチル基、4-キノリルメチル基、5-キノリルメチル基、6-キノリルメチル基、7-キノリルメチル基、8-キノリルメチル基、1-イソキノリルメチル基、3-イソキノリルメチル基、4-イソキノリルメチル基、5-イソキノリルメチル基、6-イソキノリルメチル基、7-イソキノリルメチル基、8-イソキノリルメチル基、2-ベンゾチエニルメチル基、3-ベンゾチエニルメチル基、4-ベンゾチエニルメチル基、5-ベンゾチエニルメチル基、6-ベンゾチエニルメチル基、7-ベンゾチエニルメチル基、2-インドリルメチル基、3-インドリルメチル基、4-インドリルメチル基、5-インドリルメチル基、6-インドリルメチル基、7-インドリルメチル基、2-ベンズイミダゾリルメチル基、4-ベンズイミダゾリルメチル基、5-ベンズイミダゾリルメチル基、2-ベンゾチアゾリルメチル基、4-ベンゾチアゾリルメチル基、5-ベンゾチアゾリルメチル基、6-ベンゾチアゾリルメチル基、7-ベンゾチアゾリルメチル基、2-ベンゾオキサゾリルメチル基、4-ベンゾオキサゾリルメチル基、5-ベンゾオキサゾリルメチル基、6-ベンゾオキサゾリルメチル基、7-ベンゾオキサゾリルメチル基、2-ベンゾフラニルメチル基、3-ベンゾフラニルメチル基、4-ベ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

15

ンゾフラニルメチル基、5-ベンゾフラニルメチル基、6-ベンゾフラニル  
メチル基、7-ベンゾフラニルメチル基、2-ピリジルエチル基、2-ピリ  
ジルプロピル基、3-ピリジルエチル基、4-ピリジルエチル基、2-チア  
ゾリルエチル基、2-チエニルエチル基、3-チエニルエチル基、1-イミ  
5 ダゾリルエチル基、2-イミダゾリルエチル基、3-ピラゾリルエチル基、  
4-ピラゾリルエチル基、2-フリルエチル基、3-フリルエチル基、2-  
ピロリルエチル基、3-ピロリルエチル基、2-ピリミジニルエチル基、4-  
ピリミジニルエチル基、5-ピリミジニルエチル基、ピラジニルエチル  
基、3-ピリダジニルエチル基、4-ピリダジニルエチル基、2-キニジル  
10 エチル基、2-ベンゾチエニルエチル基、3-ベンゾチエニルエチル基、4-  
ベンゾチエニルエチル基、5-ベンゾチエニルエチル基、6-ベンゾチエ  
ニルエチル基、7-ベンゾチエニルエチル基、2-インドリルエチル基、3-  
インドリルエチル基、4-インドリルエチル基、5-インドリルエチル  
基、6-インドリルエチル基、7-インドリルエチル基、2-ベンズイミダ  
15 ゾリルエチル基、4-ベンズイミダゾリルエチル基、5-ベンズイミダゾリ  
ルエチル基、2-ベンゾチアゾリルエチル基、4-ベンゾチアゾリルエチル  
基、5-ベンゾチアゾリルエチル基、6-ベンゾチアゾリルエチル基、7-  
ベンゾチアゾリルエチル基、2-ベンゾオキサゾリルエチル基、4-ベンゾ  
オキサゾリルエチル基、5-ベンゾオキサゾリルエチル基、6-ベンゾオキ  
20 サゾリルエチル基、7-ベンゾオキサゾリルエチル基、2-ベンゾフラニル  
エチル基、3-ベンゾフラニルエチル基、4-ベンゾフラニルエチル基、5-  
ベンゾフラニルエチル基、6-ベンゾフラニルエチル基、7-ベンゾフラ  
ニルエチル基等を挙げることができる。

「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～2個のヘ  
25 テロ原子を有するヘテロアリールアルケニル基（該ヘテロアリールアルケニ  
ル基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメ  
チル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロ  
ゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換さ  
れていてもよい。）」とは、例えば未置換又は上記の置換基で置換された2  
30 -ピリジルプロペニル基、3-ピリジルプロペニル基、4-ピリジルプロペ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

16

ニル基、2-チアゾリルプロペニル基、2-チエニルプロペニル基、3-チエニルプロペニル基、1-イミダゾリルブテニル基、2-イミダゾリルプロペニル基、3-ピラゾリルプロペニル基、4-ピラゾリルプロペニル基、2-フリルプロペニル基、3-フリルプロペニル基、2-ピロリルプロペニル基、3-ピロリルプロペニル基、2-ピリミジニルプロペニル基、4-ピリミジニルプロペニル基、5-ピリミジニルプロペニル基、ピラジニルプロペニル基、3-ピリダジニルプロペニル基、4-ピリダジニルプロペニル基、2-キニジルプロペニル基、2-ベンゾチエニルプロペニル基又は2-インドリルプロペニル基等を挙げることができる。

「ハロゲン原子」なる語はフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を包含する。

「低級アルキル基」なる語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数1ないし7個の直鎖状又は分岐状のアルコキシカルボニル基を示し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基又はイソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、炭素数7～10個のアラルキルオキシカルボニル基を意味し、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

17

「低級アルキルアミノ基」なる語は炭素数 1 ～ 6 個の直鎖状又は分岐状のアルキルアミノ基を示し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又はジプロピルアミノ基等が挙げられる。

「保護された水酸基」とは、アセチル基等のアシル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等のアルキルシリル基、ベンジル基、トリチル基等のアラルキル基、メトキシメチル基等のエーテル基、イソプロピリデンケタール等のアルキリデンケタール形で保護された水酸基を意味する。

「保護されたオキソ基」とは、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタールの形で保護されたオキソ基を意味する。

「保護されたアミノ基又は低級アルキルアミノ基」とは、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等の低級アルカノイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリーラルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等で保護されたアミノ基又は低級アルキルアミノ基を意味し、特に、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基で保護されたアミノ基又は低級アルキルアミノ基が好ましい。

また脱保護とは有機化学の分野で通常用いられる、例えば加水分解、加水素分解等による保護基の除去を意味する。

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

18

前記一般式 [ I ] において、

(1) Ar はアリール基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる 1～2 個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基 (該アリール基及びヘテロアリール基の環上の任意の 1～3 個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。) を表し、中でも未置換又は上記置換基で置換されたフェニル基が好ましい。

(2) R' は 1～4 個のフッ素原子を環上に有していてもよい炭素数 3～6 個のシクロアルキル基を表し、中でもシクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-フルオロシクロブチル基、3-フルオロシクロブチル基、2, 2-ジフルオロシクロブチル基、3, 3-ジフルオロシクロブチル基、2-フルオロシクロペンチル基、3-フルオロシクロペンチル基、2, 2-ジフルオロシクロペンチル基、3, 3-ジフルオロシクロペンチル基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル基、3, 3, 4, 4-テトラフルオロシクロペンチル基、2-フルオロシクロヘキシル基、3-フルオロシクロヘキシル基、4-フルオロシクロヘキシル基、2, 2-ジフルオロシクロヘキシル基、3, 3-ジフルオロシクロヘキシル基及び 4, 4-ジフルオロシクロヘキシル基が好ましい。

更には 2-フルオロシクロブチル基、3-フルオロシクロブチル基、2, 2-ジフルオロシクロブチル基、3, 3-ジフルオロシクロブチル基、2-フルオロシクロペンチル基、3-フルオロシクロペンチル基、2, 2-ジフルオロシクロペンチル基、3, 3-ジフルオロシクロペンチル基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル基、3, 3, 4, 4-テトラフルオロシクロペンチル基、2-フルオロシクロヘキシル基、3-フルオロシクロヘキシル基、4-フルオロシクロヘキシル基、2, 2-ジフルオロシクロヘキシル基、3, 3-ジフルオロシクロヘキシル基及び 4, 4-ジフルオロシクロヘキシル基が好ましく、特に 3, 3-ジフルオロシクロペンチル基が好ましい。

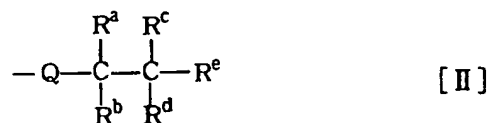
(3) X は O 又は NH を表し、中でも NH が好ましい。

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

19

(4) R<sup>2</sup>は任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリールアルケニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基若しくはヘテロアリールアルケニル基（該アラルキル基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキル基及びヘテロアリールアルケニル基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。）を表し、中でも、任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい下記式〔II〕



15

[式中、Qはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基又はテトラメチレン基等を表し、R<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>はそれぞれ水素原子を表すか、又はR<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>は一緒になって単結合を形成し、R<sup>b</sup>、R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>は同一若しくは相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基又は炭素数3～8個のシクロアルキル基若しくはシクロアルケニル基を表すか、或いはR<sup>b</sup>とR<sup>d</sup>又はR<sup>d</sup>とR<sup>e</sup>は、それぞれ一緒になって炭素数3～8個のシクロアルキル基又はシクロアルケニル基を形成する。]で示される基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルプロペニル基又は2-ピリジルメチル基、2-ピリジルエチル基、2-ピリジルプロピル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-チアゾリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、4-イミダゾリルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基（但し、該ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルプロペニル基及びヘテロアリールアルキル基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメ

30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

20

チル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。)が好適である。

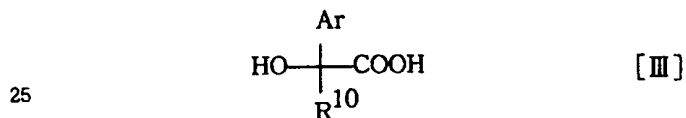
更には、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-ピリジルメチル基又はベンジル基(但し、  
 5 該チエニルメチル基、フリルメチル基、ピリジルメチル基及びベンジル基の環上の任意の1~3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基で置換されて  
 10 いてもよい。)が好ましく、特に6-アミノピリジン-2-イルメチル基が好ましい。

本発明の化合物は、その置換の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在することがあるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

15 また、本発明の化合物は、薬学的に許容しうる塩の形態で存在することができ、そのような塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機カルボン酸塩；例  
 20 えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられる。

本発明の前記一般式〔I〕の化合物は、例えば、

(a) 一般式〔III〕



〔式中、Arはアリール基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1~2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基(該アリール基及びヘテロアリール基の環上の任意の1~3個の水素原子は低級アルキル  
 30 基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシ

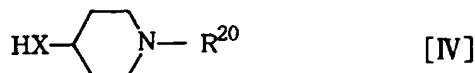


WO 98/05641

PCT/JP97/02600

21

カルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。)を表し、 $R^{10}$ は任意の1～4個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数3～6個のシクロアルキル基又は未保護若しくは保護された1～2個の水酸基若しくはオキシ基を有する炭素数3～6個のシクロアルキル基を表す。]で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体を、一般式 [IV]



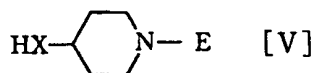
[式中、 $R^{20}$ は任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数5～15個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、未保護若しくは保護された1～2個の水酸基又はオキシ基を有する炭素数5～15個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリールアルケニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基若しくはヘテロアリールアルケニル基(但し、該アラルキル基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルキル基及びヘテロアリールアルケニル基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、未保護若しくは保護されたアミノ基、未保護若しくは保護された低級アルキルアミノ基又はアラルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよい。)を表し、そしてXはNH又はOを表す。]で示される化合物又はその塩と反応させ、 $R^{10}$ 又は $R^{20}$ が未保護若しくは保護された1～2個の水酸基又はオキシ基を有する場合は、そのまま又は保護基を除去した後、該水酸基又はオキシ基をフッ素原子に変換し、保護されたアミノ基又は保護された低級アルキルアミノ基を有する場合は保護基の除去を行い、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基を有する場合はアミノ基への変換反応を行い、或いは

(b) 上記一般式 [III] のカルボン酸又はその反応性誘導体を一般式 [V]

WO 98/05641

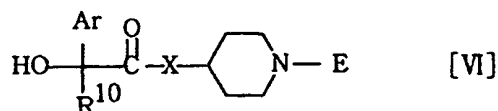
22

PCT/JP97/02600

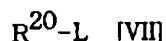


[式中、Eはイミノ基の保護基を表し、Xは前記の意味を有する] で示される化合物又はその塩と反応させ、得られる一般式 [V I]

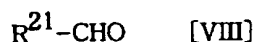
5



[式中、Ar、R<sup>10</sup>、X及びEは前記の意味を有する] で示される化合物を  
10 脱保護した後、一般式 [V I I]



[式中、Lは脱離基を表し、そしてR<sup>20</sup>は前記の意味を有する] で示される  
化合物と、必要に応じて塩基の存在下に反応させ、そして必要に応じて上記  
15 と同様のR<sup>10</sup>及びR<sup>20</sup>の変換反応を行い、或いは  
(c) 上記一般式 [V I] の化合物を脱保護した後、一般式 [V I I I]



[式中、R<sup>21</sup>は任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていても  
20 よい炭素数4～14個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、未保護若  
しくは保護された1～2個の水酸基又はオキシ基を有する炭素数4～14個  
の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、アリール基、アラルキル基、ア  
リールアルケニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選  
ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基、ヘテロアリールア  
25 ルキル基若しくはヘテロアリールアルケニル基(但し、該アリール基、アラ  
ルキル基、アリールアルケニル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアル  
キル基及びヘテロアリールアルケニル基の環上の任意の1～3個の水素原子  
は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、  
低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、未保護若  
30 しくは保護されたアミノ基、未保護若しくは保護された低級アルキルアミノ

WO 98/05641

23

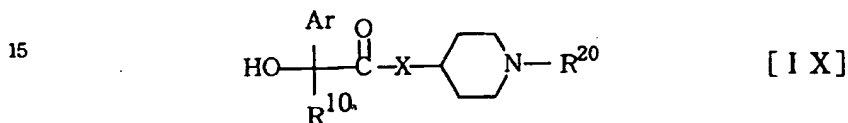
PCT/JP97/02600

基又はアラルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよい。)を表す。]で示される化合物と還元的アルキル化反応に付し、そして必要に応じて上記と同様の $R^{10}$ 及び $R^{21}$ の変換反応を行うことにより製造することが出来る。

5 また、上記式 [V I I] において、Lによって表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基；p-トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

10 さらに、上記式 [V] 及び [V I] において、Eによって表される「イミノ基の保護基」とは前記のアミノ基の保護基と同様の保護基を意味する。

前記製造工程 (a) において、式 [I I I] のカルボン酸は、式 [I V] の化合物又はその塩と適当な縮合剤の存在下で反応せしめられ、下記一般式 [I X]



[式中、Ar、 $R^{10}$ 、X及び $R^{20}$ は前記の意味を有する]で表されるカップリング化合物が得られる。

20 上記縮合反応において、出発原料として使用される式 [I I I] のカルボン酸は、例えば、後述の参考例に記載した方法等により製造することができる。

また、上記反応において用いられる縮合剤としては、カルボキシル基と水酸基又はアミノ基との間の縮合反応に際して有機合成化学分野で通常用いられる、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等が挙げられ、特に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドが好ましい。

30 これら縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、式

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

24

[I I I] の化合物 1 モルに対して 1 ～ 5 当量、特に 1 ～ 2 当量の範囲内とすることができる。

また、上記縮合反応は、必要に応じて、塩基の存在下で実施することができる、用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の脂肪族 3 級アミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、キノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に 4-ジメチルアミノピリジンが好ましい。

該縮合反応は不活性な溶媒中で行うことが好ましく、そのような不活性有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、又は上記溶媒の混合物が挙げられ、特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサンが好ましい。

反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C}$  ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは  $-20^{\circ}\text{C}$  ～  $100^{\circ}\text{C}$  の範囲内とすることができ、かかる条件下に反応は、通常、5 分間～7 日間、好ましくは 10 分間～24 時間で終了せしめることができる。

式 [I I I] の化合物に対する式 [I V] の化合物又はその塩の使用割合は、厳密に制限されるものではなく、これら化合物の種類や用いる反応条件等に応じて変えることができるが、通常、式 [I I I] の化合物 1 モルあたり式 [I V] の化合物又はその塩は、1 ～ 5 モル、好ましくは 1 ～ 2 モルの範囲内で使用することができる。

また、前記式 [I X] のカップリング化合物は、式 [I I I] のカルボン酸を反応性誘導体に変換した後、式 [I V] の化合物又はその塩と縮合させることによっても得ることができる。

式 [I I I] のカルボン酸の反応性誘導体としては、例えばエステル化又はアミド化反応においてカルボキシル基の活性化のために有機合成化学の分野で通常使用される、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が挙げられる。

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

25

式 [ I I I ] のカルボン酸の混合酸無水物は、式 [ I I I ] のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド、ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができ、活性エステルは、式 [ I I I ] のカルボン酸を常法に従って、例えばN, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド - トリフェニルホスフィン等の縮合剤の存在下、例えばN - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシフタルイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN - ヒドロキシ化合物；4 - ニトロフェノール、2, 4 - ジニトロフェノール、2, 4, 5 - トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させ得ることができ、活性アミドは、式 [ I I I ] のカルボン酸を常法に従って、例えば1, 1' - カルボニルジイミダゾール、1, 1' - カルボニルビス (2 - メチルイミダゾール) 等と反応させることにより得ることができる。

式 [ I I I ] のカルボン酸の反応性誘導体と式 [ I V ] の化合物又はその塩との縮合反応は、不活性な溶媒中で行うことが好ましく、そのような不活性有機溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン又は上記溶媒の混合物が挙げられ、特にジエチルエーテル、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジオキサン等が好ましい。

反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C}$ ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の範囲内とすることができる。

また、式 [ I I I ] のカルボン酸の反応性誘導体に対する式 [ I V ] の化合物又はその塩の使用割合は厳密に制限されるものではなく、該反応性誘導体の種類等に応じて変えることができるが、通常、式 [ I I I ] のカルボン酸の反応性誘導体1モルあたり式 [ I V ] の化合物又はその塩は1～5モル、好ましくは1～2モルの範囲内で用いることができる。

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

26

一般式 [IX] で表される縮合化合物中、 $R^{10}$  が未保護若しくは保護された1～2個の水酸基又はオキシ基を有する炭素数3～6個のシクロアルキル基である場合又は $R^{20}$  が未保護若しくは保護された1～2個の水酸基又はオキシ基を有する脂肪族炭化水素基の場合はそのまま又は保護基を除去し、該水酸基又はオキシ基をフッ素原子に変換する。

例えば式 [IX] の化合物におけるケタールの形で保護された水酸基及びオキシ基からの保護基の除去は、通常、含水溶媒中で無機酸、有機酸、弱酸性塩等を用いて行うことができ、該無機酸としては、例えば、塩酸、硫酸等が挙げられ、有機酸としては、例えばパラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸等が挙げられ、また、該弱酸性塩としては、例えば、塩化アンモニウム、ピリジニウム パラトルエンスルホネート等が挙げられる。含水溶媒としては、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフラン、含水ジオキサン等が好ましい。反応は通常、触媒量～5当量、好ましくは、触媒量～1当量の酸又は塩を用いて0℃～100℃、好ましくは室温～80℃の温度にて行うことができる。

水酸基又はオキシ基のフッ素原子への変換は、通常、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ピリジン等の反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中か又は溶媒の非存在下で、例えば、四フッ化硫黄、三フッ化ジエチルアミノ硫酸、フッ化硫酸セシウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、トリス(ジメチルアミノ) スルホニウムジフルオロトリメチルシリケート、フッ化水素、フッ化トシル等のフッ素化剤を1当量～過剰量、好ましくは1～2当量用いて、好ましくは-80℃～180℃の範囲で、10分間～72時間反応させることにより行うことが出来る。

一般式 [IV] 又は [IX] で表される化合物中、 $R^{20}$  が保護されたアミノ基又は保護された低級アルキルアミノ基を有する場合は、必要に応じて保護基の除去を行い、低級アルコキシカルボニル基又はアリアルコキシカルボニル基が存在する場合にはアミノ基への適当な官能基変換を行う。アミノ保護基の除去はそれ自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

27

in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著, John Wiley & Sons 社 (1981 年) 等に記載の方法又はそれに準ずる方法に従って、例えば、酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

酸による加溶媒分解は、通常、例えば塩化メチレン、アニソール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール等の不活性溶媒若しくはそれらと水との混合溶媒中か、又は溶媒の非存在下で、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等の酸を用いて、好ましくは約 0℃～約 100℃の範囲内の温度で 10 分間～24 時間処理することにより行うことができる。

塩基による加溶媒分解は、通常、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒又はそれらと水との混合溶媒中、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を、好ましくは約 -20℃～約 80℃の範囲内の温度で 10 分間～24 時間作用させることにより行われる。

接触還元は、通常、例えばメタノール、エタノール、水、酢酸等の不活性溶媒又はその混合溶媒中、例えばパラジウム-炭素触媒、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金触媒等の触媒を用いて、好ましくは約 1～約 20 kg/cm<sup>2</sup> の水素圧下に、好ましくは約 0℃～約 40℃の範囲内の温度で 10 分間～24 時間接触還元することにより行われる。

低級アルコキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基のアミノ基への変換は、ヒドラジンを反応させて酸ヒドラジドとしたのち酸アジドとするか、加水分解によりカルボン酸としたのち酸アジドとし、ついで転移、加水分解することにより行うことができる。

また、製造工程 (b) において、第一段階における式 [III] のカルボン酸又はその反応性誘導体と式 [V] のピペリジン誘導体との縮合反応は、

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

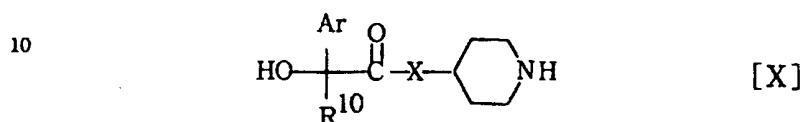
28

製造工程 (a) における式 [I I I] のカルボン酸又はその反応性誘導体と式 [I V] の化合物との縮合反応と同様にして実施することができる。

この縮合反応により得られる前記式 [V I] の化合物は、次いで、イミノ基の保護基が除去される。

5 式 [V I] の化合物からのイミノ保護基の除去は、前記アミノ基の保護基の除去と同様の方法で行うことができる。

かくして得られる一般式 [X]



15 [式中、Ar、R<sup>10</sup>及びXは前記の意味を有する。] で表される化合物は、第2段階において、式 [V I I] の化合物と、必要に応じて、塩基の存在下に反応せしめられる。

式 [X] の化合物と式 [V I I] の化合物との反応は、適当な溶媒中、通常、ほぼ等モル量又はどちらか一方を少過剰量 (例えば、式 [X] の化合物1モルあたり式 [V I I] の化合物1～1.3モルの割合で) 使用して行われるが、必要に応じてどちらか一方を大過剰使用して行うこともできる。また必要に応じて適当な塩基や反応助剤を用いて行うこともできる。

20 溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

25 また、用いる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザ

30



WO 98/05641

29

PCT/JP97/02600

ビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビ  
シクロ [4. 3. 0] ノナー 5-エン (DBN) 等の第 3 級脂肪族アミン；  
例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノ  
リン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に N, N-ジイソプロ  
5 ピルエチルアミン、炭酸カリウムが好ましい。

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ  
化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物が挙げられ、特に  
ヨウ化カリウムが好ましい。

通常、反応温度は、約 0℃～溶媒の沸点までの温度が用いられ、また反応  
10 時間は 10 分間～48 時間とすることができるが、必要に応じてこれ以上又は  
これ以下の条件を用いることもできる。

そして必要に応じて、製造工程 (a) において記載した R<sup>10</sup> 及び R<sup>20</sup> の変  
換反応を行う。

さらに、製造工程 (c) に従う前記式 [X] の化合物の式 [V I I I] の  
15 アルデヒドによる還元的アルキル化反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさな  
い不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エ  
タノール等のアルコール類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラ  
ン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素  
類、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタノール、テ  
20 トラヒドロフラン、トルエン等が好ましい。

反応温度は、通常、約 -30℃～約 200℃、好ましくは約 0℃～約  
100℃とすることができ、また、反応時間は、通常、10 分間～7 日間、  
好ましくは 10 分間～24 時間とすることができる。

また、上記還元的アルキル化反応は、シッフ塩基が生成しやすい弱酸性下  
25 で行うことが好ましく、そのための pH 調節に用いる酸としては、例えば  
p-トルエンスルホン酸、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

還元的アルキル化は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ  
素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素  
ナトリウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素  
30 触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができ、例え

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

30

ば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体を用いて行うことが好ましい。特にシッフ塩基が生成しやすい弱酸性下で還元反応を行う場合、酸性下で比較的安定なシアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用いることが好ましい。

- 5       還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、式 [X] の化合物 1 モルに対して、1 モル～過剰モル、好ましくは 1～10 モルとすることができる。

そして必要に応じて、製造工程 (a) において記載した  $R^{1'}$  及び  $R^{2'}$  の変換反応を行う。

- 10       以上に述べた製造工程 (a)、(b) 及び (c) で得られる式 [I] の化合物は、それ自体既知の方法、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を用いて精製・単離することができる。

- 15       また、本発明の化合物及び中間体は、エナンチオメリック異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体として存在するが、本発明の化合物は立体異性的にみて純粋な形の物質及びそれらの混合物をも包含する。本発明の化合物及び中間体がラセミ体である場合の光学分割は、キラルな担体を用いる高速液体クロマトグラフィー又はジアステレオメリックな塩の分別結晶化等の通常的手段により達成される。
- 20

上記の方法により得られる一般式 [I] の化合物は、常法により薬学的に許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離アミンへの変換も常法に従って行うことができる。

- 25       本発明の式 [I] の化合物は、強力かつ選択的なムスカリン受容体結合阻害作用及び *in vitro* における受容体拮抗作用を示し、更に *in vivo* において強力かつ持続的な気管支拡張作用を示した。本発明の化合物がもつかかる作用は、以下に示すムスカリン受容体結合阻害試験及び各種ムスカリン受容体拮抗試験によって実証される。

#### ムスカリン受容体結合阻害試験

- 30       ハーグリーブス (Hargreaves) らの方法 [Br. J.

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

31

Pharmacol., 107巻, 494-501頁(1992年)]を改良して行った。すなわち、CHO細胞に発現させたml~m5のムスカリン性アセチルコリンレセプター (Receptor Biology社製)、  
0.2 nM [ $^3\text{H}$ ] -N-メチルスコポラミン (84 Ci/mmol, New England Nuclear製) 及び被検化合物を0.5 ml  
5 の50 mM トリス-塩酸、10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EDTA 溶液 (pH 7.4) 中で室温 (約20~25°C)、120分間インキュベートした後ガラスフィルター (Packard ユニフィルタープレート GF/C) で吸引濾過し、1 ml の氷冷したトリス-塩酸バッファーで4回洗浄した。  
10 フィルターを50°Cで1時間乾燥後、シンチレーター (Packard マイクロシンチ0) を加えてフィルターに吸着した [ $^3\text{H}$ ] -N-メチルスコポラミンの放射活性をマイクロプレートシンチレーションカウンター (Packard トップカウント) で測定した。なお [ $^3\text{H}$ ] -N-メチルスコポラミンの受容体非特異的結合は、1  $\mu\text{M}$  N-メチルスコポラミンを  
15 添加して求めた。本発明化合物のムスカリン受容体に対する結合親和性は、チェン及びプルソフ (Cheng and Prusoff) の方法 [Biochem. Pharmacol., 22巻, 3099-3108頁 (1973年)] に従って、標識リガンドである [ $^3\text{H}$ ] -N-メチルスコポラミンの結合を50%抑制する被検化合物の濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) より算出した  
20 解離定数 ( $K_i$ ) を求めた。

25

30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

32

表1 ムスカリン $m_2$ 及び $m_3$ 受容体結合阻害作用

	$K_i$ (nM)		$m_2/m_3$
	$m_2$	$m_3$	
実施例1の化合物	3200	5.5	590
実施例10の化合物	17000	8.9	1900
実施例11の化合物	460	3.2	140
実施例12の化合物	8600	30	290
実施例14の化合物	1400	10	140
実施例15の化合物	1000	3.5	290
実施例20の化合物	550	3.0	180
実施例21の化合物	50000	22	2300
実施例22の化合物	13000	19	680
実施例26の化合物	24000	22	1100
実施例27の化合物	4200	20	210
実施例31の化合物	10000	19	520

上記表1に示す結果から明らかなように、本発明の化合物はムスカリン $m_2$ 受容体よりも $m_3$ 受容体に対してはるかに強い結合阻害活性を示した。

#### ムスカリン受容体拮抗試験 (in vitro)

##### 1) 摘出ラット右心房における $M_2$ 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット(300~500g)を脱血致死させ、右心房を摘出した。標本を20mlのクレブスーヘンゼライト栄養液(95% $O_2$ , 5% $CO_2$ 通気, 32°C)で満たしたマグヌス管内に初期張力0.5gにて等尺性に懸垂した。拍動数は心拍計を用いて記録した。30分間平衡化した後、カルバコール( $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ M)を低濃度から3倍用量にて累積的に投与し、拍動数の減少を測定して、コントロールの

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

33

用量反応曲線を得た。新鮮液にて洗浄し拍動数が回復した後、被験化合物を投与し、その10分後に再びカルバコールを累積的に投与した。カルバコールによる反応は、カルバコール投与前の拍動数を100%として表した。本発明の化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 ( $K_B$  値) を求めた。

## 2) 摘出ラット気管における気道 $M_3$ 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット (300~500 g) を脱血致死させ、気管を摘出した。気管を2 mm幅のリング状にしたのち、腹側軟骨部分を切り開き横切標本を作成した。標本を5 ml のクレブスーヘンゼライト栄養液 (95%  $O_2$ , 5%  $CO_2$  通気, 32°C) で満たしたマグヌス管内に、初期張力1.0 g、静止張力0.6 gにて懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。1時間平衡化した後、 $10^{-4}$  Mのカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し (或いは無処置)、その10分後からカルバコール ( $10^{-8}$  ~  $10^{-3}$  M) を3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力 ( $K_B$  値) を求めた。

表2 ムスカリン受容体拮抗作用 (in vitro)

	$K_B$ (nM)		$M_2/M_3$
	右心房 $M_2$	気管 $M_3$	
実施例1の化合物	1000	6.3	160
実施例11の化合物	610	0.95	640
実施例20の化合物	2100	1.6	630

上記表2に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は右心房  $M_2$  より気管  $M_3$  の受容体に対しはるかに強く拮抗した。したがって、本発明の化

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

34

合物は気管M<sub>3</sub>受容体に、より選択的な化合物である。

ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗試験 (i n v i v o)

1-A) ラットにおける気管支拡張作用 (i. v. )

8-11週齢 (380-420 g) のスプライングドローリィ系雄性ラットをウ  
レタン (750 mg/kg, i. p. ) 及び $\alpha$ -クロラロース (37.  
5 mg/kg, i. p. ) で麻酔し、気管にカニューレを挿入した。また、  
薬物投与用として、右総頸静脈にカニューレを挿入した。サクシニルコリン  
(5 mg/body, s. c. ) により自発呼吸を完全に抑制した後、  
P u l m o n a r y M e c h a n i c s M o d e l 6  
(Buxco) を用いて人工換気下にて気道抵抗を測定した。被検物質投与  
5分前及び投与5分後におけるアセチルコリン (50  $\mu$ g/kg, i.  
v. ) 誘発の気道抵抗値を測定し、被検物質投与5分前の気道抵抗値に対す  
る投与5分後の気道抵抗値の割合を算出した。コントロール群として、被検  
物質の代わりに生理食塩水を用い、同様の操作を行い、気道抵抗値の割合を  
算出し、これを100%とした。コントロール群におけるアセチルコリン誘  
発気道抵抗増加率を50%に抑制する用量をED<sub>50</sub>値と定義し、被検物質の  
用量反応曲線よりプロビット解析を用いてED<sub>50</sub>値を算出した。

1-B) ラットにおける気管支拡張作用 (p. o. )

被検物質を経口投与した、8-11週齢 (380-420 g) のスプライングドローリィ系雄性ラットを投与30分後よりi. v. 試験と同様の処置を  
施し、気道抵抗を測定した。被検物質投与60分後におけるアセチルコリン  
(50  $\mu$ g/kg, i. v. ) 誘発の気道抵抗値を測定した。コントロール  
群として、被検物質の代わりに生理食塩水を用い、同様の操作を行い、気道  
抵抗値を測定し、これを100%とした。コントロール群におけるアセチル  
コリン誘発気道抵抗値を50%に抑制する用量をED<sub>50</sub>値と定義し、被検物  
質の用量反応曲線よりプロビット解析を用いてED<sub>50</sub>値を算出した。

WO 98/05641

35

PCT/JP97/02600

表3 ムスカリン受容体拮抗作用 (in vivo)

	気道収縮抑制	ED <sub>50</sub> (mg/Kg)
	iv	po
実施例1 の化合物	0.033	—
実施例11 の化合物	0.032	0.22
実施例20 の化合物	0.040	0.37
実施例26 の化合物	0.37	0.95
atoropine	0.0043	—
ipratropium	0.0015	—

## 2) イヌにおける気管支拡張作用 (P. O.)

12-24ヶ月齢(10-15kg)の雄性ビーグル犬をペントバルビ  
 タール(30mg/kg, i. v.)で麻酔後、気管カニューレを挿入し、  
 メサコリン吸入誘発試験によって、気道の感受性(メサコリン吸入閾値)を  
 2週間間隔で少なくとも2回以上測定し、再現性のあるメサコリン反応閾  
 値<sup>1)</sup>を示す犬を選択した。メサコリン反応閾値が確定している犬に被験物質  
 を経口投与(1mg/kg)し、投与4時間後に再度メサコリン吸入誘発試  
 験を行うことにより、被験物質投与後のメサコリン反応閾値<sup>2)</sup>を測定した。  
 被験物質の気管支拡張作用は、以下の式により求めた。

$$\text{shift 値} = \frac{\text{薬物投与後のメサコリン反応閾値}^{1)}}{\text{薬物非処置下のメサコリン反応閾値}^{2)}}$$

メサコリン吸入誘発試験は、チェスト社製アストグラフTCK-  
 6100H型を用いて行った。吸入誘発薬は、塩化メサコリンを用い、生理  
 食塩水にて、40000μg/mlより順次20000、10000、  
 5000、2500、1250、625、312.5、156、78μg/

ml の 10 段階の濃度に希釈した。このメサコリンエロゾルを低濃度より 1 分間ずつ吸入させ、呼吸抵抗を連続的に描記した。呼吸抵抗が初期値の 2 倍になるメサコリン濃度をメサコリン閾値とした。

表 4 イヌにおける気管支拡張作用（経口投与）

5		メサコリン吸入誘発試験 (1mg/Kg, P.O.)
		shift 値 (4 時間後)
	実施例 11 の化合物	21
	実施例 20 の化合物	> 69
10	実施例 26 の化合物	> 64

上記表 4 に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は強い気管支拡張作用及び持続性を示した。

以上のとおり、本発明の式 [I] の化合物は、フッ素原子の導入を特徴として、強力かつ選択的なムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を示し、かつ、優れた経口活性、作用持続性及び体内動態を示す。従って、副作用の少ない安全な医薬として、殊に、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等の疾患における尿失禁及び頻尿等の泌尿器系疾患；及び乗り物酔いの治療又は予防のために、患者に対し経口的又は非経口的に投与することができる。

本発明の化合物は、上記の如き疾患の治療又は予防のために実際に使用するに際して、常法に従い、薬学的に許容されうる添加剤と共に、投与に適した剤形に製剤化することができる。該添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ



WO 98/05641

PCT/JP97/02600

37

ルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロ  
クリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウ  
ム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシ  
5 プロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソル  
ベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリ  
ビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、  
植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリ  
アルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロ  
デキストリン等が挙げられる。

10 これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル  
剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキ  
シル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通  
常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は  
15 他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形のものであってもよい。また、特に  
注射剤は、予め生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させた形態であ  
ってもよく、又は用時に生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させて用い  
る粉末形態であってもよく、更に場合によっては緩衝剤や保存剤を含有させ  
てもよい。

また、経口投与製剤としては、通常の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等  
20 の他、エアロゾール若しくは乾燥粉末吸入剤形又は香料若しくは着色剤を含  
むエリキシル剤若しくは懸濁液の形とすることができる。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の 1. 0～100 重量%、好ま  
しくは 1. 0～60 重量%の割合で含有することができる。これらの製剤  
は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

25 本発明の化合物を薬剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、  
患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲  
等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人 1 日あたり、0. 1～  
100 mg/kg を 1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.  
001～10 mg/kg を 1～数回に分けて投与するのが好ましい。

30 以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによ

WO 98/05641

38

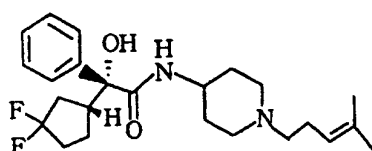
PCT/JP97/02600

り何ら限定されるものではない。

# 実施例 1

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

## 構造式



## 工程 1. 1-(4-メチル-3-ペンテニル)-4-ピペリドンの合成

4-ピペリドン・一塩酸塩・一水和物 2. 5 g のアセトニトリル 150 ml 溶液に炭酸カリウム 11 g、5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテン 2.62 g 及びヨウ化カリウム 800 mg を順次加え、3 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物 2.24 g を白色固体として得た。

## 工程 2. 4-アミノ-1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジンの合成

1-(4-メチル-3-ペンテニル)-4-ピペリドン 2.2 g のメタノール 60 ml 溶液に酢酸アンモニウム 1.1 g、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 860 mg を室温にて順次加え、同温にて一晩攪拌した。メタノールを減圧留去後、1N 塩酸にて pH=3 としジエチルエーテル洗浄した。水層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、クロロホルム抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表題化合物 1.9 g を無色油状物質として得た。

## 工程 3. (2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

39

(2R) - [ (1R) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル ] - 2-ヒドロ  
キシ-2-フェニル酢酸 75 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶  
液に室温にて、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 55 mg を加え同温に  
て 2 時間攪拌した。反応液に更に 4-アミノ-1- (4-メチル-3-ペン  
5 テニル) ピペリジン 60 mg、4-ジメチルアミノピリジン 5 mg を順次加  
え室温にて 1 晩攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し飽和重曹  
水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒  
を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー  
10 (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>、Art 5744 (メルク社製) クロロ  
ホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物 23 mg を油状物  
質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.32-1.50 (2H, m), 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.58-2.34  
(12H, m), 2.43-2.49 (1H, m), 2.73-2.82  
15 (3H, m), 3.23-3.36 (1H, m), 3.48 (1H, br s), 3.62-3.73 (1H, m), 5.03-5.08 (1H, m), 6.29-6.33 (1H, m), 7.25-7.39 (3H, m), 7.54-7.57 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) :  
20 421

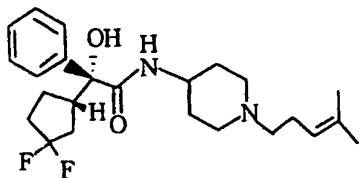
## 実施例 2

(2R) - N - [ 1 - (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル ] - 2 - [ (1S) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル ] - 2-ヒドロ  
25 キシ-2-フェニルアセトアミド  
構造式

WO 98/05641

40

PCT/JP97/02600



5

(2R) - [(1S) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、実施例1工程3と同様の方法にて表題化合物を製造した。

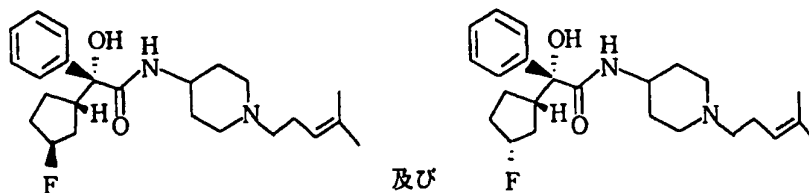
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1. 60 (3H, s), 1. 68 (3H, s), 1. 35-2. 48 (15H, m), 2. 75-2. 86 (3H, m), 3. 22-3. 36 (1H, m), 3. 48 (1H, brs), 3. 61-3. 76 (1H, m), 5. 03-5. 08 (1H, m), 6. 27 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 26-7. 40 (3H, m), 7. 55-7. 58 (2H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 421

### 実施例3

(2R) - N - [1 - (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] - 2 - [(1S, 3S) - 3-フルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド及び(2R) - N - [1 - (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] - 2 - [(1S, 3R) - 3-フルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド  
構造式

25



30

(2R) - [(1S) - 3-フルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

41

シー２－フェニル酢酸を用い、実施例１工程３と同様の方法にて表題化合物を製造し最終工程で分離した。

(2R)－N－[1－(4－メチル－3－ペンテニル) ピペリジン－4－イル]－2－[(1S, 3S)－3－フルオロシクロペンチル]－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミド

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.31–2.33 (15H, m), 2.44–2.49 (1H, m), 2.69–2.81 (2H, m), 3.19–3.30 (1H, m), 3.62–3.74 (1H, m), 3.90 (1H, br s), 5.03–5.28 (2H, m), 5.87–5.91 (1H, m), 7.25–7.40 (3H, m), 7.53–7.57 (2H, m)  
10 低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 403

(2R)－N－[1－(4－メチル－3－ペンテニル) ピペリジン－4－イル]－2－[(1S, 3R)－3－フルオロシクロペンチル]－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミド

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.61 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.37–2.26 (14H, m), 2.32–2.37 (2H, m), 2.75–2.90 (2H, m), 3.43–3.56 (1H, m), 3.62–3.76 (1H, m), 5.04–5.13 (2H, m), 6.91–6.95 (1H, m), 7.23–7.35 (3H, m), 7.67–7.71 (2H, m)  
20 低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 403

25

#### 実施例 4

(2R)－N－[1－(4－メチル－3－ペンテニル) ピペリジン－4－イル]－2－[(1R, 3S)－3－フルオロシクロペンチル]－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミド及び (2R)－N－[1－(4－メチル－3－ペンテニル) ピペリジン－4－イル]－2－[(1R, 3R)－3－フ

30

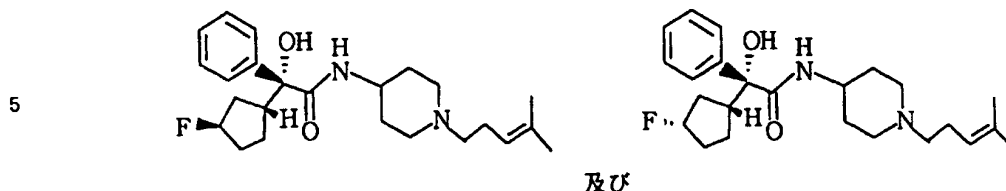
WO 98/05641

PCT/JP97/02600

42

ルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

構造式



(2R) - [ (1R) - 3-フルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、実施例1工程3と同様の方法にて表題化合物を製造し最終工程で分離した。

10 (2R) - N - [ 1 - (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] - 2 - [ (1R, 3S) - 3-フルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1. 60 (3H, s), 1. 70 (3H, s), 1. 38-2. 17 (14H, m), 2. 27-2. 32 (2H, m), 2. 70-2. 81 (2H, m), 3. 19-3. 32 (1H, m), 3. 63-3. 74 (1H, m), 3. 93 (1H, br s), 5. 00-5. 21 (2H, m), 5. 96-6. 02 (1H, m), 7. 26-7. 38 (3H, m), 7. 55-7. 58 (2H, m)

20 低分解能FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 403

(2R) - N - [ 1 - (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] - 2 - [ (1R, 3R) - 3-フルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1. 60 (3H, s), 1. 68 (3H, s), 1. 38-2. 32 (6H, m), 2. 74-2. 88 (2H, m), 3. 41-3. 52 (1H, m), 3. 63-3. 74 (1H, m), 5. 02-5. 21 (2H, m), 6. 90 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 23-7. 35 (3H, m), 7. 66-7. 69 (2H, m)

30

WO 98/05641

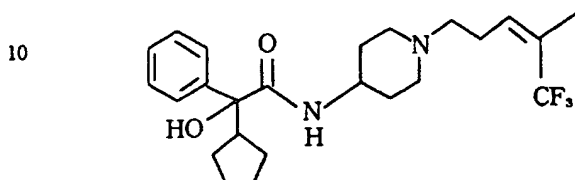
PCT/JP97/02600

43

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(C_{24}H_{35}FN_2O_2 + H)^+$ として) :  
403

## 実施例 5

5 N-[1-[(3Z)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル]ピペリ  
ジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルア  
セトアミド  
構造式



15 工程 1. N-(ピペリジン-4-イル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロ  
キシ-2-フェニルアセトアミドの合成

2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 3.51 g の  
N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミ  
ダゾール 2.63 g を加え室温で 2 時間攪拌した。4-アミノ-1-(*t*-  
ブトキシカルボニル)ピペリジン・1 塩酸塩 3.96 g、4-ジメチルアミ  
20 ノピリジン 200 mg 及びジイソピロピルエチルアミン 6.9 ml を加え、  
室温にて一晩攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてジエチルエーテル抽出  
し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減  
圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:  
ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し白色固体 2.84 g を得た。こ  
25 の固体を 10% 塩酸-メタノール 30 ml に溶解し室温にて一晩攪拌した。  
メタノールを減圧留去し得られた残渣を水にて希釈後ジエチルエーテル洗浄  
した。水層を水酸化ナトリウムにてアルカリ性としクロロホルム抽出し、有  
機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶  
媒を減圧留去し表題化合物 2.15 g を白色固体として得た。

30 工程 2. (3Z)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル *t*-ブチル

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

44

ジフェニルシリルエーテルの合成

臭化 (3-*t*-ブチルジフェニルシリル オキシプロピル) トリフェニル  
ホスホニウム 2. 94 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、-78°C 下  
*n*-ブチルリチウム 1. 7 M ヘキサン溶液 2. 5 ml を滴下し、-20°C へ  
5 と昇温し 1 時間攪拌した。再び -78°C へ冷却しトリフルオロアセトン  
0. 5 ml を滴下し室温へと昇温しながら一晩攪拌した。反応液をヘキサン  
にて希釈し、10%塩酸、水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9/1) にて精製し表題  
10 化合物 1. 44 g を得た。

工程 3. (3Z)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテノールの合成

(3Z)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル *t*-ブチルジ  
フェニルシリルエーテル 1. 44 g のテトラヒドロフラン 8 ml 溶液にフッ  
化テトラブチルアンモニウム 1. 0 M テトラヒドロフラン溶液 4. 4 ml を  
15 加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、  
水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減  
圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:  
酢酸エチル) にて精製し表題化合物 414 mg を得た。

工程 4. (3Z)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル p-トルエ  
ンスルホネートの合成

(3Z)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテノール 414 mg のピリ  
ジン 6 ml 溶液に、氷冷下 p-トルエンスルホニルクロリド 565 mg を加  
え室温にて 16 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し水、飽  
和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去  
25 し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサ  
ン/酢酸エチル=9/1) にて精製し表題化合物 412 mg を得た。

工程 5. N-[1-[(3Z)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニ  
ル]ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-  
フェニルアセトアミドの合成

30 N-(ピペリジン-4-イル)-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-



WO 98/05641

PCT/JP97/02600

45

2-フェニルアセトアミド77mgのN, N-ジメチルホルムアミド3ml  
 溶液に室温にて、(3Z)-4-トリフルオロメチル-3-ペンテニル  
 p-トルエンスルホネート74mg、炭酸カリウム102mg、ヨウ化カリ  
 ウム43mgを順次加え3時間加熱還流した。反応液をジエチルエーテルに  
 5 て希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し  
 た。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー  
 (Kieselgel™60F<sub>254</sub>、Art 5744 (メルク社製) クロロ  
 ホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物27mgを油状物質  
 として得た。

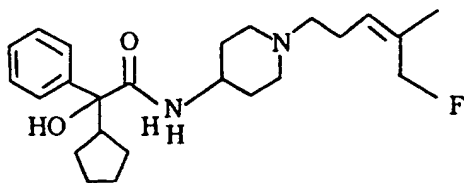
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.12-1.88 (16H, m), 1.83 (3H, s), 2.01-2.13 (2H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 2.97-3.10 (1H, m), 3.13 (1H, brs), 3.62-3.76 (1H, m), 5.65-5.72 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=8.5Hz), 7.23-7.36 (3H, m), 7.59 (2H, d, J=7.3Hz)

低分解能FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 439

#### 実施例6

N-[1-[ (3Z)-4-フルオロメチル-3-ペンテニル] ピペリジ  
 ン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセ  
 トアミド

#### 構造式



フルオロアセトンを用い、実施例5工程2-5と同様の方法にて表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.04-2.16 (14H,

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

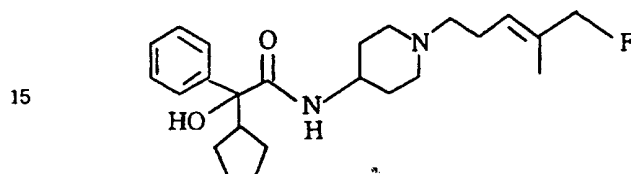
46

m), 1. 79 (3 H, s), 2. 16–2. 28 (2 H, m), 2. 28–2. 40 (2 H, m), 2. 66–2. 86 (2 H, m), 2. 94–3. 24 (2 H, m), 3. 62–3. 78 (1 H, m), 4. 86 (2 H, d, J=47. 5 Hz), 5. 34–5. 44 (1 H, m), 6. 36 (1 H, d, J=8. 3 Hz), 7. 22–7. 40 (3 H, m), 7. 56–7. 64 (2 H, m)

## 実施例 7

N-[1-[ (3E)-4-フルオロメチル-3-ペンテニル] ピペリジ  
ン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセ  
トアミド

## 構造式

工程 1. (2E)-5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテノールの合成

二酸化セレン 681 mg のジクロロメタン 10 ml 溶液にて過酸化  
 t-ブチル 2. 5 ml を加え同温にて 30 分攪拌後、5-ブロモ-2-メチ  
 ル-2-ペンテン 2. 0 g を加え、更に 2 時間攪拌した。反応液をジエチル  
 エーテルにて希釈しチオ硫酸ナトリウム水溶液、10%水酸化カリウム水溶  
 液、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減  
 圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：  
 ヘキサン/酢酸エチル=20/1~4/1）にて精製し表題化合物 1.  
 24 g を得た。

工程 2. (2E)-5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテニル t-ブチル  
ジメチルシリルエーテルの合成

(2E)-5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテノール 300 mg の N,  
 N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液にクロロ t-ブチルジメチルシラン

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

47

302mg、イミダゾール137mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより表題化合物604mgを得た。

5 工程3. N-[1-[(3E)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3-ペンテニル]ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

(2E)-5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテニル t-ブチルジメチルシリルエーテル を用い、実施例5工程5と同様の方法にて表題化合物を製造した。

10 工程4. N-[1-[(3E)-4-フルオロメチル-3-ペンテニル]ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

フッ化テトラブチルアンモニウム3水和物59mgのテトラヒドロフラン3ml溶液にモレキュラーシーブス4A200mg、N-[1-[(3E)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシメチル-3-ペンテニル]ピペリジン-4-イル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド31mg、フッ化p-トルエンスルホネート22mgを順次加え、80℃にて一晩加熱還流した。不溶物を濾去した後溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™60F<sub>254</sub>、Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、表題化合物11mgを油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.10-1.76 (10H, m), 1.70 (3H, s), 1.76-1.95 (2H, m), 1.95-2.42 (6H, m), 2.72-2.88 (2H, m), 2.94-3.24 (2H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 4.69 (2H, d, J=47.8Hz), 5.44-5.54 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.40 (3H, m), 7.56-7.64 (2H, m)

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

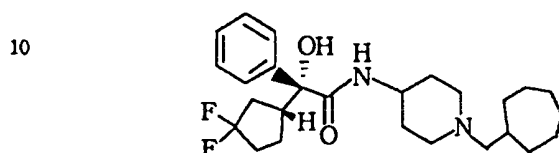
48

低分解能FAB-MS ( $m/e$ ,  $(C_{24}H_{35}FN_2O_2+H)^+$ として) :  
403

## 実施例 8

5 (2R)-N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-  
[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-  
フェニルアセトアミド

構造式



15 (2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-  
ヒドロキシ-2-フェニル酢酸及びシクロヘプチルメチル  
メタンスルホネートを用い、実施例5工程1及び5と同様の方法にて表題化合物を製造し  
た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.03-2.27 (27H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 3.21-3.33 (1H, m), 3.49 (1H, brs), 3.61-3.72 (1H, m), 6.23 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.27-7.39 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m)

20

低分解能FAB-MS ( $m/e$ ,  $(C_{26}H_{38}F_2N_2O_2+H)^+$ として) :  
449

25

## 実施例 9

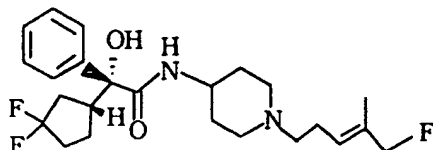
(2R)-N-[1-[(3E)-4-フルオロメチル-3-ペンテニル]  
ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペン  
チル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

30 構造式

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

49



5

(2R) - 2 - [ (1R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 -  
ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸を用い、実施例 7 と同様の方法にて表題化合  
物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1. 34 - 1. 52 (2H,  
m), 1. 69 (3H, s), 1. 75 - 2. 31 (12H, m), 2.  
31 - 2. 46 (2H, m), 2. 72 - 2. 86 (2H, m), 3. 24  
- 3. 38 (1H, m), 3. 43 (1H, brs), 3. 62 - 3. 78  
(1H, m), 4. 69 (2H, d, J = 47. 8 Hz), 5. 42 - 5.  
52 (1H, m), 6. 34 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 7. 24 -  
7. 42 (3H, m), 7. 52 - 7. 60 (2H, m)

15

低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup>として) :  
439

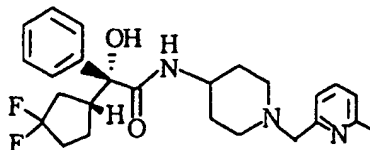
#### 実施例 10

20

(2R) - N - [ 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジ  
ン - 4 - イル ] - 2 - [ (1R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル ] -  
2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド

構造式

25



30

工程 1. (2R) - N - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - [ (1R) -  
3, 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

50

トアミドの合成

(2R) - 2 - [ (1R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸を用い、実施例5工程1と同様の方法にて表題化合物を製造した。

5      工程2. (2R) - N - [ 1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - [ (1R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミドの合成

(2R) - N - (ピペリジン - 4 - イル) - 2 - [ (1R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド  
10      17mgのテトラヒドロフラン2ml溶液に室温にて酢酸3 $\mu$ l、6 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド12mg及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム21mgを順次加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー  
15      (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物9mgを固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.35 - 1.50 (2H, m), 1.72 - 2.23 (10H, m), 2.53 (3H, s), 2.  
20      70 - 2.80 (2H, m), 3.21 - 3.35 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.60 - 3.78 (1H, m), 6.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 - 7.39 (3H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.53 - 7.59 (2H, m)

25

## 実施例11

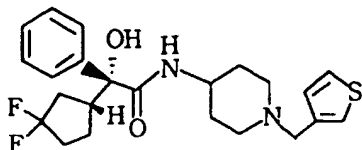
(2R) - N - [ 1 - (3 - チエニルメチル) ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - [ (1R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド

30      構造式

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

51



5

チオフェン-3-アルデヒドを用い、実施例10工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

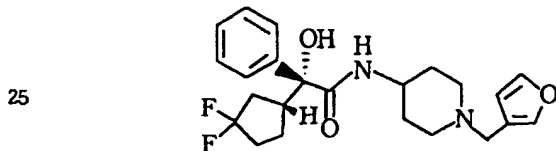
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.30-1.50 (2H, m), 1.56-2.30 (10H, m), 2.66-2.82 (2H, m), 3.22-3.37 (1H, m), 3.40 (1H, s), 3.49 (2H, s), 3.61-3.78 (1H, m), 6.25 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, dd,  $J=1.1\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 7.06-7.12 (1H, m), 7.22-7.42 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m)

低分解能FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H})^+$ として) : 435

#### 実施例12

(2R)-N-[1-(3-フリルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-  
[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-  
フェニルアセトアミド

#### 構造式



25

フラン-3-アルデヒドを用い、実施例10工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.32-1.47 (2H, m)

30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

52

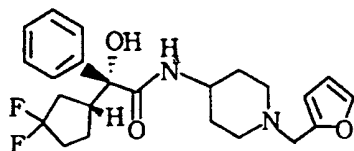
m), 1.73-2.27 (10H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 3.24-3.35 (1H, m), 3.33 (2H, s), 3.42 (1H, s), 3.62-3.75 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.34 (1H, s), 7.27-7.40 (5H, m), 7.52-7.57 (2H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>として) :  
419

### 実施例13

(2R)-N-[1-(2-フリルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-[  
[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-  
フェニルアセトアミド]

構造式



フラン-2-アルデヒドを用い、実施例10工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.35-1.49 (2H, m), 1.73-2.25 (10H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 3.48 (1H, s), 3.49 (2H, s), 3.61-3.73 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.27-6.31 (2H, m), 7.27-7.38 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>として) :  
419

30



WO 98/05641

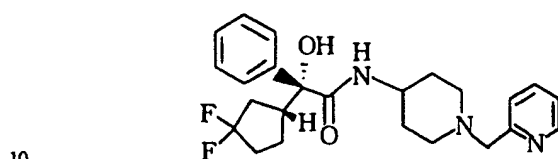
PCT/JP97/02600

53

## 実施例 14

(2R)-N-[1-(2-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イル]-  
2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド

5 構造式



ピリジン-2-アルデヒドを用い、実施例10工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.39-1.52 (2H, m), 1.75-2.25 (10H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.24-3.36 (1H, m), 3.58 (1H, s), 3.61 (2H, s), 3.67-3.77 (1H, m), 6.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, ddd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 7.6 Hz), 7.27-7.39 (4H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.63 (1H, td, J = 1.8 Hz, 7.6 Hz), 8.52 (1H, ddd, J = 1.2 Hz, 1.8 Hz, 3.0 Hz)

20

低分解能FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 430

## 25 実施例 15

(2R)-N-[1-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-  
2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド

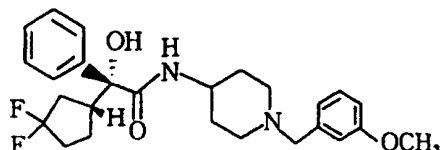
構造式

30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

54



5

(2R)-N-(ピペリジン-4-イル)-2-[(1R)-3,3-ジフル  
 ルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシー-2-フェニルアセトアミド  
 71 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に室温にて、塩化 3-  
 メトキシベンジル 74 mg、炭酸カリウム 80 mg を加え、約 12 時間攪拌  
 10 した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄  
 後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取  
 用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>,  
 Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=9/1) にて精  
 製し、表題化合物 75 mg を白色固体として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.32-1.54 (2H, m), 1.65-2.30 (10H, m), 2.68-2.85 (2H, m), 3.21-3.39 (1H, m), 3.42 (1H, s), 3.45 (2H, s), 3.62-3.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.27 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.76-6.83 (1H, m),  
 20 6.84-6.90 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.24-7.40 (3H, m), 7.51-7.59 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>として) :  
 459

25

#### 実施例 16

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシー-2-フェニルアセ  
 トアミド

30

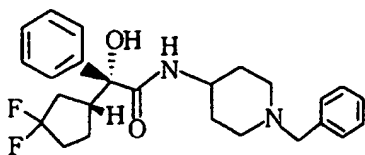
構造式

WO 98/05641

55

PCT/JP97/02600

5



臭化ベンジルを用い、実施例 15 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.35–1.52 (2H, m), 1.70–2.23 (10H, m), 2.70–2.81 (2H, m), 3.22–3.34 (1H, m), 3.41 (1H, s) 3.48 (2H, s), 3.60–3.80 (1H, m), 6.27 (1H, d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 7.24–7.39 (8H, m), 7.54–7.56 (2H, m)

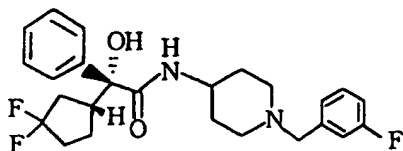
低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 429

#### 実施例 17

(2R)-N-[1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

#### 構造式

25



30

塩化 3-フルオロベンジルを用い、実施例 15 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

56

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.34–1.52 (2H, m), 1.52–2.30 (10H, m), 2.65–2.80 (2H, m), 3.22–3.38 (1H, m), 3.40 (1H, s) 3.72 (2H, s), 3.60–3.80 (1H, m), 6.28 (1H, d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ ), 6.88–6.97 (1H, m), 7.00–7.10 (2H, m), 7.20–7.42 (4H, m), 7.51–7.60 (2H, m)

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 447

10

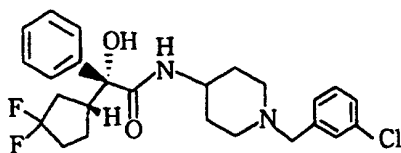
# 実施例 18

(2R)-N-[1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

15

## 構造式

20



塩化3-クロロベンジルを用い、実施例15と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.33–1.50 (2H, m), 1.60–2.25 (10H, m), 2.67–2.77 (2H, m), 3.24–3.38 (1H, m), 3.44 (2H, s) 3.63–3.76 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 7.13–7.40 (7H, m), 7.53–7.57 (2H, m)

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 463

30

WO 98/05641

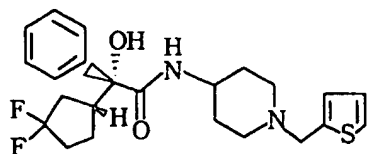
PCT/JP97/02600

57

## 実施例 19

(2R) - N - [1 - (2-チエニルメチル) ピペリジン-4-イル] -  
2 - [(1R) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド

構造式



塩化 2-チエニルメチルを用い、実施例 15 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.32-1.50 (2H, m), 1.52-2.30 (10H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 3.41 (1H, s), 3.62-3.76 (1H, m), 3.68 (2H, s), 6.26 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J = 3.2 \text{ Hz}, 4.8 \text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J = 3.2 \text{ Hz}, 4.8 \text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J = 1.5 \text{ Hz}, 4.8 \text{ Hz}$ ), 7.24-7.40 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m)

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H})^+$ として) : 435

## 実施例 20

(2R) - N - [1 - (6-アミノピリジン-2-イルメチル) ピペリジ-  
ン-4-イル] - 2 - [(1R) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -  
2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・二塩酸塩

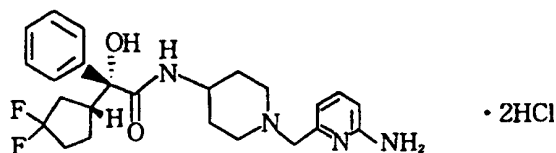
構造式

WO 98/05641

58

PCT/JP97/02600

5



実施例 20 の化合物は以下の製造法-1、2 及び 3 の方法で製造した。

#### 製造法-1

##### 工程 1. 6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチルピリジン-2-カルボン酸の合成

10

15

20

6-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボン酸エチル 1.8 g の N, N-ジメチルホルムアミド 55 ml 溶液に氷冷下、イミダゾール 1.4 g、塩化 tert-ブチルジフェニルシラン 3.9 g を順次加え室温にて 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をメタノール 60 ml に溶解し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 7.5 ml を加えて室温にて 20 時間さらに 60 度にて 2 時間攪拌した。メタノールを減圧留去し得られた残渣を 1 N 塩酸にて酸性とした後、クロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 4 / 1）にて精製し、表題化合物 895 mg を白色固体として得た。

##### 工程 2. 6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-イルメチル tert-ブチルジフェニルシリルエーテルの合成

25

30

工程 1 で得た 6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチルピリジン-2-カルボン酸 890 mg のトルエン 30 ml 溶液に室温にて、トリエチルアミン 0.63 ml、tert-ブタノール 3.2 ml、ジフェニルホスホリルアジド 887 mg を順次加え 100 度にて 16 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、10% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留

WO 98/05641

59

PCT/JP97/02600

去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）にて精製し、表題化合物 863 mg を油状物質として得た。

工程 3. 6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-メタノールの合成

工程 2 で得た 6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-イルメチル tert-ブチルジフェニルシリルエーテルを用い、実施例 5 工程 3 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

工程 4. 6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-イルメチル メタンスルホネートの合成

工程 3 で得た 6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-メタノール 61 mg のクロロホルム 2 ml 溶液に氷冷下、トリエチルアミン 0.19 ml、塩化メタンスルホン 0.032 ml を加え同温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 124 mg を油状物質として得た。

工程 5. (2R)-N-[1-(6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程 4 で得た 6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-イルメチル メタンスルホネートを用い、実施例 15 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

工程 6. (2R)-N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程 5 で得た (2R)-N-[1-(6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド を常法に従って塩酸で処理することにより表題化合物

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

60

物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 76–2. 14 (10 H, m), 3. 20–3. 63 (5 H, m), 3. 85–4. 00 (1 H, m), 4. 44 (2 H, s), 7. 07–7. 34 (2 H, m), 7. 25–7. 34 (3 H, m), 7. 58–7. 60 (2 H, m), 7. 89–7. 94 (1 H, m)

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 445

## 10 製造法-2

### 工程1. 6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-カルボン酸エチルの合成

6-エトキシカルボニルピリジン-2-カルボン酸を用い、製造法-1の工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

### 15 工程2. 6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-メタノールの合成

塩化カルシウム500mgのエタノール10ml溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム150mgを加え同温にて15分間攪拌した。反応液に工程1で得た6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-カルボン酸エチル1.1gを加え室温にて13時間攪拌した。エタノールを減圧留去後クロロホルム-水混液に懸濁し不溶物を濾去した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し表題化合物996mgを淡黄色油状物質として得た。

### 25 工程3. 4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-(6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-イルメチル) ピペリジンの合成

工程2で得た6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-メタノール及び4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピペリジンを用い、製造法-1の工程4-5と同様の方法にて表題化合物を製造した。

### 30 工程4. (2R)-N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル) ピ



WO 98/05641

PCT/JP97/02600

61

ペリジンを4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程3で得た4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-(6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン163mgを10%-塩酸メタノール5mlに溶解し40℃にて13時間攪拌した。メタノールを減圧留去し得られた残渣のクロロホルム15ml懸濁液に氷冷下トリエチルアミン0.16ml、(2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸86mg、ヒドロキシベンゾトリアゾール114mg及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド75mgを順次加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1~20/1)にて精製し、表題化合物101mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.35-1.51 (2H, m), 1.70-2.25 (10H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 3.21-3.35 (1H, m), 3.41 (2H, s), 3.52 (1H, brs), 3.62-3.77 (1H, m), 4.40 (2H, brs), 6.28 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.27-7.40 (4H, m), 7.53-7.57 (2H, m)

工程5. (2R)-N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・2塩酸塩の合成

工程4で得られた(2R)-N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドを常法により塩酸で処理することにより表題化合物を製造した。

30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

62

製造法-3工程1. 2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-メチルピリジンの合成

6-メチル-2-アミノピリジン2gのクロロホルム30ml溶液に室温にて  
5 2-tert-ブチルオキシカルボネート5gを加えた後70℃に加温して  
4-ジメチルアミノピリジン2.5gを加え同温にて2時間攪拌した。溶  
媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開  
溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）にて精製し、表題化合物4.1g  
を白色固体として得た。

10 工程2. (2R)-N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル)ピ  
ペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチ  
ル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・二塩酸塩の合成

工程1で得た2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-6-メチルピ  
リジン100mgの四塩化炭素3ml溶液に室温にて、N-ブロモコハク酸  
15 イミド90mg過酸化ベンゾイル10mgを順次加え6時間還流下攪拌し  
た。不溶物を濾去後溶媒を減圧留去し得られた残渣及び4-tert-ブチ  
ルオキシカルボニルアミノピリジンを用い、製造法-1の工程5及び製造法  
-2の工程4-5と同様の方法にて表題化合物を製造した。

20 実施例21

(2R)-N-[1-(6-アミノ-4-メトキシピリジン-2-イルメチ  
ル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロ  
ペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・二塩酸塩

構造式

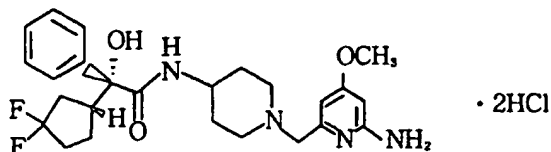
25

30

WO 98/05641

63

PCT/JP97/02600



5

6-ヒドロキシメチル-4-メトキシピリジン-2-カルボン酸エチルを用い、実施例20と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.69–2.21 (10H, m), 3.10–3.70 (5H, m), 3.83–3.97 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.30–4.46 (2H, m), 6.39–6.47 (1H, m), 6.74–6.89 (1H, m), 7.20–7.38 (3H, m), 7.58 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ )

10

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 475

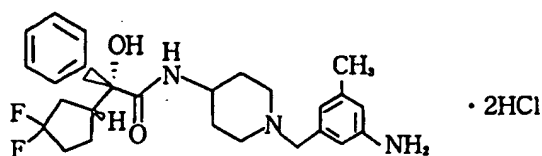
15

## 実施例22

(2R)-N-[1-(3-アミノ-5-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・二塩酸塩

20

構造式



25

## 工程1. N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3,5-ジメチルアニリンの合成

30

3,5-ジメチルアニリン1.2gのジオキサン20ml-10%水酸化ナトリウム水溶液10ml混液にジtert-ブチルジカルボネート2.

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

64

7 gを加え、100度にて1.5時間加熱攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）にて精製し表題化合物1.

5 8 gを油状物質として得た。

工程2. 臭化 3-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-メチルベンジルの合成

工程1で得たN-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3,5-ジメチルアニリン1.8 gの四塩化炭素20 ml溶液にN-ブロモコハク酸イミド1.5 g、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)53 mgを順次加え、100度にて3時間加熱攪拌した。反応液をヘキサンにて希釈して濾過し、溶媒を減圧留去し表題化合物2.8 gを油状物質として得た。

15 工程3. (2R)-N-[1-(3-アミノ-5-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩の合成

工程2で得た臭化 3-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-メチルベンジルを用い、実施例20の製造法-1の工程5、6と同様の方法にて表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ ppm) : 1.66-2.11 (12 H, m), 2.99-3.48 (3 H, m), 3.26 (3 H, s), 3.78-3.98 (1 H, m), 4.28 (2 H, s), 7.18-7.60 (8 H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 458

25

実施例23

(2R)-N-[1-(3-アミノベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

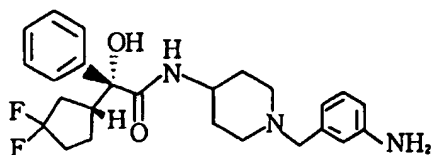
30 構造式

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

65

5



工程 1. (2R)-N-[1-(3-ニトロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[[1R]-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

10 塩化 3-ニトロベンジルを用い、実施例 15 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

工程 2. (2R)-N-[1-(3-アミノベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[[1R]-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

15 工程 1 で得た (2R)-N-[1-(3-ニトロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[[1R]-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド 6. 5 mg を含水エタノール中鉄粉 2 mg と共に 60℃ に加熱し、濃塩酸 1 滴を加え更に 100℃ で約 1 時間攪拌した。反応液を 4 N の水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより表題化合物 4. 8 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.30-1.48 (2H, m), 1.50-2.25 (10H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 3.24-3.40 (1H, m), 3.38 (2H, s), 3.43 (1H, s), 3.52-3.80 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 6.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.28-7.39 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m)

30 低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) :

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

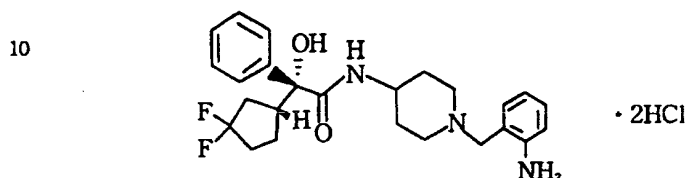
66

4 4 4

## 実施例 2 4

(2 R) - N - [ 1 - ( 2 - アミノベンジル ) ピペリジン - 4 - イル ] -  
 2 - [ ( 1 R ) - 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - ヒドロキシ -  
 2 - フェニルアセトアミド・二塩酸塩

## 構造式



塩化 2 - ニトロベンジルを用い、実施例 2 3 と同様の方法により、表題化合物 (遊離塩基) を得、塩酸処理により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ ppm) : 1. 50 - 1. 95 (10 H, m), 2. 92 - 3. 07 (2 H, m), 3. 07 - 3. 20 (1 H, m), 3. 24 - 3. 38 (2 H, m), 3. 67 - 3. 80 (1 H, m), 4. 15 - 4. 27 (2 H, m), 7. 05 - 7. 45 (9 H, m)  
 低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup>として) :  
 4 4 4

## 実施例 2 5

(2 R) - N - [ 1 - ( 4 - アミノベンジル ) ピペリジン - 4 - イル ] -  
 2 - [ ( 1 R ) - 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - ヒドロキシ -  
 2 - フェニルアセトアミド

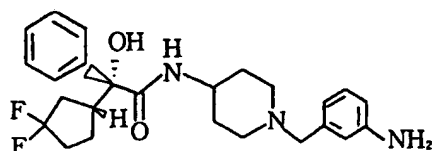
## 構造式

30

WO 98/05641

67

PCT/JP97/02600



5

塩化 4-ニトロベンジルを用い、実施例 23 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.35–1.52 (2H, m), 1.70–2.23 (10H, m), 2.70–2.82 (2H, m), 3.23–3.35 (1H, m), 3.41 (2H, s), 3.30–3.70 (3H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 6.63 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.06 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.28–7.39 (3H, m), 7.52–7.56 (2H, m)

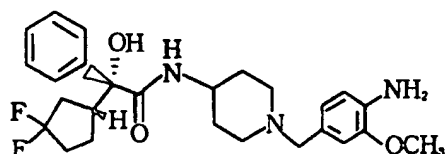
低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 444

#### 実施例 26

(2R)-N-[1-(4-アミノ-3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

#### 構造式

25



30

塩化 3-メトキシ-4-ニトロベンジルを用い、実施例 23 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

68

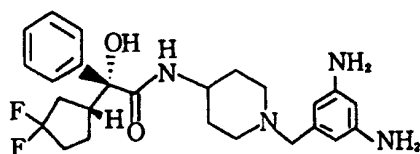
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.35–1.60 (2H, m), 1.70–2.30 (10H, m), 2.70–2.90 (2H, m), 3.22–3.38 (1H, m), 3.44 (2H, s), 3.40–3.60 (1H, m), 3.62–3.85 (3H, m), 3.85 (3H, s), 6.36 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.60–6.70 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.24–7.40 (3H, m), 7.51–7.58 (2H, m)

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 474

### 実施例 27

(2R)-N-[1-(3,5-ジアミノベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

### 構造式



塩化 3,5-ジニトロベンジルを用い、実施例 23 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.30–2.20 (12H, m), 2.70–2.80 (2H, m), 3.23–3.36 (1H, m), 3.28 (2H, s), 3.44 (1H, s), 3.60–3.73 (1H, m), 5.93 (1H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.07 (2H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.23 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.29–7.40 (3H, m), 7.53–7.57 (2H, m)

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) :



WO 98/05641

PCT/JP97/02600

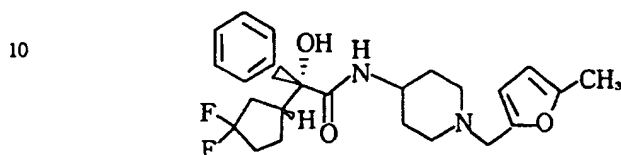
69

4 5 9

## 実施例 2 8

5 (2 R) - N - [ 1 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イルメチル ) ピペリジン -  
4 - イル ] - 2 - [ ( 1 R ) - 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 -  
ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド

構造式



15 工程 1 . 4 - ( t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - 1 - ( 5 - メ  
チル - 2 - フリルメチル ) ピペリジンの合成

4 - ( t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) ピペリジン 2 0 0 m g の  
 テトラヒドロフラン溶液 5 m l に室温下 5 - メチルフラン - 3 - アルデヒド  
 0 . 1 m l 、酢酸 0 . 0 6 m l 及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム  
 3 1 8 m g を加え、1 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エ  
 20 チルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウム  
 で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル / n - ヘキサンより再結  
 晶することにより表題化合物 1 9 8 m g を得た。

25 工程 2 . ( 2 R ) - N - [ 1 - ( 5 - メチル - 2 - フリルメチル ) ピペリジ  
ン - 4 - イル ] - 2 - [ ( 1 R ) - 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ] -  
2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミドの合成

工程 1 で得た 4 - ( t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - 1 -  
 ( 5 - メチル - 2 - フリルメチル ) ピペリジン 8 8 m g に 1 0 % の塩酸メタ  
 ノール溶液 2 m l を室温下加え、約 1 2 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。  
 得られた残渣のクロロホルム溶液 4 m l に ( 2 R ) - 2 - [ ( 1 R ) - 3 ,  
 30 3 - ジフルオロシクロペンチル ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸

WO 98/05641

70

PCT/JP97/02600

5 9 mg、ヒドロキシベンゾトリアゾール 93 mg、トリエチルアミン 0.2 ml 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 66 mg を室温下順次加え、2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 50/1) にて精製し、表題化合物 63 mg を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.35-1.54 (2H, m), 1.60-2.25 (10H, m), 2.27 (3H, s), 2.71-2.86 (2H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 3.40 (1H, s), 3.45 (2H, s), 3.60-3.76 (1H, m), 5.85-5.90 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.25 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26-7.40 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m)

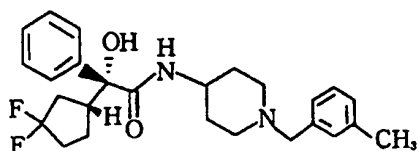
15 低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H)<sup>+</sup>として) : 433

### 実施例 29

20 (2R)-N-[1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

構造式

25



30

工程 1. 4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1-(3-メチルベンジル)ピペリジンの合成

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

71

4- (tert-ブチルオキシカルボニルアミノ) ピペリジンと臭化3-メチルベンジルを用いて実施例15と同様の方法にて表題化合物を製造した。

工程2. (2R)-N-[1-(3-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程1で得た4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1-(3-メチルベンジル) ピペリジンを用いて実施例28と同様の方法にて表題化合物を製造した。

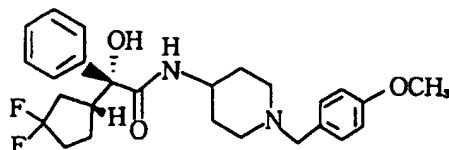
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.24-1.50 (2H, m), 1.50-2.25 (10H, m), 2.33 (3H, s), 2.60-2.82 (2H, m), 3.20-3.55 (3H, m), 3.42 (2H, s), 6.25 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.00-7.14 (3H, m), 7.19 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.23-7.42 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m)

低分解能FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2+\text{H})^+$ として) : 443

### 実施例30

(2R)-N-[1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

構造式



p-アニスアルデヒドを用い、実施例10工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

WO 98/05641

72

PCT/JP97/02600

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.32–1.47 (2H, m), 1.75–2.23 (10H, m), 2.65–2.76 (2H, m), 3.22–3.36 (1H, m), 3.42 (2H, s), 3.46 (1H, s), 3.63–3.76 (1H, m), 3.79 (3H, s),  
 5 6.27 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.84 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.28–7.39 (3H, m), 7.52–7.56 (2H, m)  
 低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) :  
 459

10

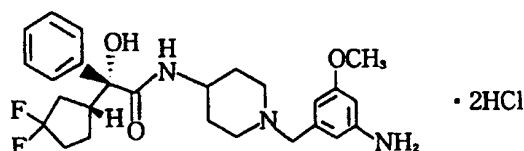
## 実施例 31

(2R)-N-[1-(3-アミノ-5-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・二塩酸塩

15

## 構造式

20



工程 1. 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-メトキシ安息香酸メチルの合成

3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル 864 mg のメタノール 15 ml  
 25 溶液に、ジtert-ブチルジカルボネート 1.0 g、10%パラジウム-炭素 912 mg を加え水素雰囲気下室温にて 7 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去して、表題化合物 1.28 g を白色固体として得た。

30

工程 2. 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-メトキシベンジルアルコールの合成

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

73

工程1で得た3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メトキシ安息香酸メチル1.28gのトルエン8ml溶液に-78℃下、1.0M水素化ジイソブチルアルミニウムテトラヒドロフラン溶液12.1mlを加え同温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて

5 順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=7/3）にて精製し、表題化合物262mgを油状物質として得た。

工程3. 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-メトキシベンズアルデヒドの合成

10 工程2で得た3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-メトキシベンジルアルコール194mgのクロロホルム10ml溶液に室温にて、二酸化マンガン1.89gを加え2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去して、表題化合物132mgを油状物質として得た。

15 工程4. (2R)-N-[1-(3-アミノ-5-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・二塩酸塩の合成

工程3で得た3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-メトキシベンズアルデヒドを用い、実施例10工程2及び実施例20の製造法-1の工程6と同様の方法にて表題化合物を製造した。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.74-2.14 (10H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.27-3.52 (3H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 3.89 (3H, s) 4.32 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.18-7.35 (5H, m), 7.56-7.60 (2H, m)

25 低分解能FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 474

実施例32

30 (2R)-N-[1-(4-アミノ-3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-

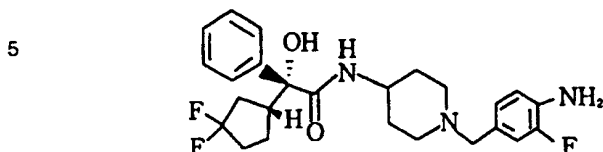
WO 98/05641

74

PCT/JP97/02600

ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

構造式



3-フルオロ-4-アミノトルエンを用い、実施例22と同様の方法にて表  
 10 題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.28-1.50 (2H, m), 1.50-2.32 (10H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.20-3.38 (1H, m), 3.33 (2H, s), 3.45 (1H, s), 3.55-3.76 (3H, m), 6.25 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, dd,  $J=8.1, 8.9\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, dd,  $J=1.6, 8.1\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=1.6, 12.0\text{ Hz}$ ), 7.24-7.40 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m)

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) :

462

## 実施例33

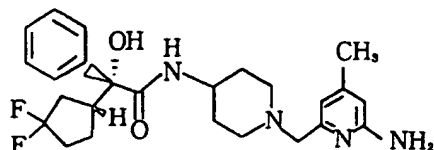
(2R)-N-[1-(6-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル)ピペ  
 リジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチ  
 25 ル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

構造式

WO 98/05641

75

PCT/JP97/02600



5

工程 1. 6-クロロメチル-4-メチル-2-アセチルアミノピリジンの合成

6-アセチルアミノ-4-メチルピリジン-2-メタノール 23 mg のクロロホルム 2 ml 溶液に室温下塩化チオニル 0.05 ml を加え、15 分間還流下攪拌した。溶媒を減圧留去して表題化合物を得た。

10

工程 2. (2R)-N-[1-(6-アセチルアミノ-4-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程 1 で得た 6-クロロメチル-4-メチル-2-アセチルアミノピリジンを  
を用い、実施例 15 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

15

工程 3. (2R)-N-[1-(6-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程 2 で得た (2R)-N-[1-(6-アセチルアミノ-4-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド 16.5 mg のメタノール 1 ml 溶液に 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加え、60℃にて 1.5 時間加熱攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>、Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物 14 mg を油状物質として得た。

20

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.30-1.50 (2H,

30

WO 98/05641

76

PCT/JP97/02600

m), 1.71–2.30 (10H, m), 2.33 (3H, s), 2.62–2.76 (2H, m), 3.21–3.38 (1H, m), 3.29 (2H, s), 3.60–3.78 (1H, m), 4.35–4.51 (2H, m), 6.26 (1H, s), 6.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.45 (1H, s), 7.25–7.40 (3H, m), 7.52–7.60 (2H, m)

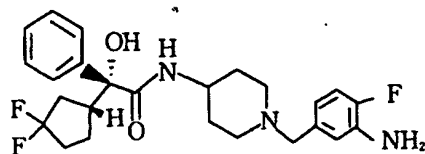
低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup>として) :  
459

#### 10 実施例 34

(2R)-N-[1-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド・二塩酸塩

構造式

15



20

2-フルオロ-5-メチルアニリンを用い、実施例 22 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ ppm) : 1.68–2.11 (10H, m), 3.00–3.50 (5H, m), 3.79–3.90 (1H, m), 4.32 (2H, s), 7.18–7.30 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52–7.56 (2H, m), 7.57–7.65 (1H, m), 7.73–7.78 (1H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup>として) :  
462

30



WO 98/05641

PCT/JP97/02600

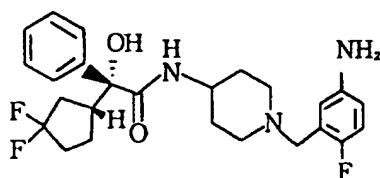
77

## 実施例 3 5

(2R)-N-[1-(5-アミノ-2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

5 構造式

10



2-フルオロ-5-ニトロトルエンを用い、実施例 2 2 工程 2 及び実施例 2 3 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.36-1.49 (2H, m), 1.57-2.26 (10H, m), 2.71-2.78 (2H, m), 3.24-3.36 (1H, m), 3.42-3.57 (5H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 6.24 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.51-6.56 (1H, m), 6.65-6.68 (1H, m), 6.82 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.29-7.40 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m)

20

低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 462

## 実施例 3 6

(2R)-N-[1-(2-アミノ-4-クロロピリジン-6-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

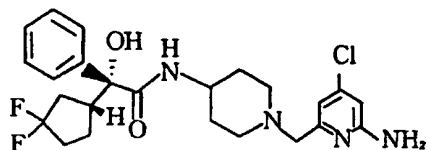
25 構造式

30

WO 98/05641

78

PCT/JP97/02600



5

4-クロロ-6-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボン酸メチルを用い、実施例20の製造法-2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

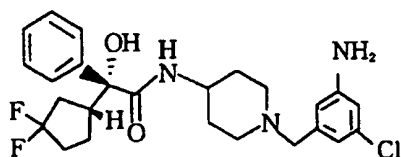
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.42-1.54 (2H, m), 1.78-2.26 (10H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.42-3.47 (3H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 6.36 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 7.25-7.39 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m)

低分解能FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 479

### 実施例37

(2R)-N-[1-(3-アミノ-5-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド  
構造式

25



### 工程1. 3-クロロ-5-ニトロベンジル メタンスルホネートの合成

30

3-クロロ-5-ニトロベンジルアルコール92mgのクロロホルム3ml

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

79

溶液に室温にてトリエチルアミン0.3ml及び塩化メタンスルホネート0.1mlを加え、40分間攪拌した後飽和重曹水を加え、更に30分間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物119mgを油状物質として得た。

工程2. (2R)-N-[1-(3-アミノ-5-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程1で得た3-クロロ-5-ニトロベンジルメタンスルホネートを用い、実施例23と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.30-1.44 (2H, m), 1.73-2.22 (10H, m), 2.68-2.73 (2H, m), 3.24-3.36 (1H, m), 3.32 (2H, s), 3.44 (1H, brs), 3.61-3.77 (3H, m), 6.28 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 6.55 (1H, dd,  $J=1.7, 1.9\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.29-7.39 (3H, m), 7.53-7.56 (2H, m)

低分解能FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 459

### 実施例38

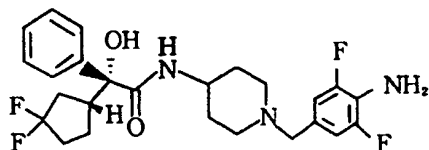
(2R)-N-[1-(4-アミノ-3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

構造式

WO 98/05641

80

PCT/JP97/02600



5

4-アミノ-3, 5-ジフルオロベンズアルデヒドを用い、実施例10工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 24-2. 22 (12H, m), 2. 66-2. 72 (2H, m), 3. 27-3. 41 (4H, m), 3. 66-3. 71 (3H, m), 6. 28 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6. 77 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 28-7. 39 (3H, m), 7. 54-7. 56 (2H, m)

10

低分解能FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ として) : 480

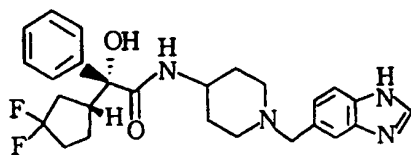
15

### 実施例39

(2R)-N-[1-(ベンズイミダゾール-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

20

構造式



25

ベンズイミダゾール-5-カルバルデヒドを用い、実施例10工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 45-2. 25 (10H, m), 2. 25-2. 48 (2H, m), 2. 90-3. 10 (2H,

30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

81

m), 3.20–3.42 (1H, m), 3.56–3.75 (1H, m), 3.82 (2H, s), 7.18–7.40 (4H, m), 7.51–7.75 (4H, m), 8.17 (1H, s)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) :

5 469

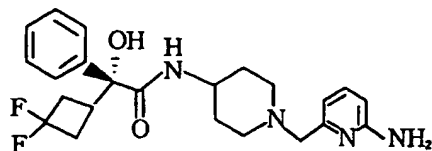
#### 実施例 40

(2R)-N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-ヒドロキシフェニルアセトアミド

10

構造式

15



(2R)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-ヒドロキシフェニル酢酸と 4-アミノ-1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル)ピペリジン・3塩酸塩を用い、実施例 20 の製造法-2 の工程 4 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.20–1.52 (2H, m), 1.60–1.86 (2H, m), 2.08–2.22 (2H, m), 2.40–2.82 (6H, m), 3.07–3.21 (1H, m), 3.41 (2H, s), 3.60–3.80 (1H, m), 3.84 (1H, brs), 4.40 (2H, brs), 6.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.36 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.66 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.28–7.42 (4H, m), 7.43–7.50 (2H, m)

25

30

低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) :

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

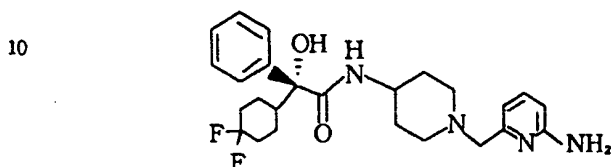
82

4 3 1

## 実施例 4 1

(2R) - N - [ 1 - ( 6 - アミノピリジン - 2 - イルメチル ) ピペリジ  
 5 ン - 4 - イル ] - 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 2 - ヒドロ  
キシ - 2 - フェニルアセトアミド

## 構造式



(2R) - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 2 - ヒドロキシフェニ  
 15 ル酢酸と 4 - アミノ - 1 - ( 6 - アミノピリジン - 2 - イルメチル ) ピペリ  
 ジン・3 塩酸塩を用い、実施例 20 の製造法 - 2 の工程 4 と同様の方法にて  
 表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1. 20 - 1. 97 (10H, m), 1. 97 - 2. 22 (4H, m), 2. 44 - 2. 68 (1H, m), 2. 70 - 2. 92 (3H, m), 3. 42 (2H, s), 3. 62 - 3. 80 (1H, m), 4. 42 (2H, brs), 6. 36 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 6. 62 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 6. 67 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 24 - 7. 42 (4H, m), 7. 55 - 7. 62 (2H, m)

25 低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup>として) :  
 459

## 実施例 4 2

(2R) - N - [ 1 - ( 6 - アミノピリジン - 2 - イルメチル ) ピペリジ  
 30 ン - 4 - イル ] - 2 - [ (1R) - 3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル ] -

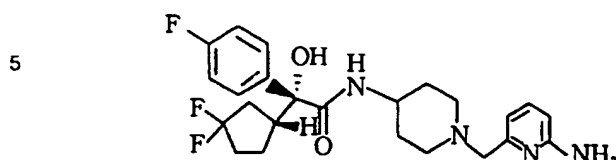
WO 98/05641

83

PCT/JP97/02600

2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド

構造式



10 (2R) - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ酢酸を用い、実施例20の製造法-1と同様の方法にて表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.39-1.55 (2H, m), 1.70-2.22 (10H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.23-3.36 (1H, m), 3.43 (2H, s), 3.65-3.77 (1H, m), 4.43 (2H, brs), 6.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.37 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J=7.4, 8.2 Hz), 7.51-7.58 (2H, m)

20 低分解能FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 463

## 参考例1

25 (2R) - [(1R) - 3-オキシシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

工程1. (2R, 5R) - 2-(t-ブチル) - 5-[(1R) - 3-オキシシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オン及び (2R, 5R) - 2-(t-ブチル) - 5-[(1S) - 3-オキシシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンの合成

30 D. ゼーバッハ (Seebach) らの方法 [Tetrahedron、

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

84

40巻、1313-1324頁(1984年)]に従って合成した(2R, 5R)-2-(*t*-ブチル)-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オン510mgのテトラヒドロフラン20ml-ヘキサメチルリン酸トリアミド1ml混液に-78℃下リチウムジイソプロピルアミド1.5Mヘキサン溶液1.7mlを滴下し、30分間攪拌した後シクロペンテノン285mgのテトラヒドロフラン1.5ml溶液を加え、更に1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=15/1~10/1)にて精製し表題化合物をそれぞれ150mg、254mg油状物質として得た。それぞれの立体配置はNMRのNOEより決定した。

工程2. (2R)-[(1R)-3-オキソシクロペンチル]-2-ヒドロキシー-2-フェニル酢酸の合成

(2R, 5R)-2-(*t*-ブチル)-5-[(1R)-3-オキソシクロペンチル]-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オン61mgのメタノール3ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液1mlを加え、室温にて3時間攪拌した。メタノールを減圧留去後、残渣を水にて希釈しジエチルエーテル洗浄した。水層を1N塩酸にて酸性としてジエチルエーテル抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して表題化合物48mgを得た。

参考例2

(2R)-[(1S)-3-オキソシクロペンチル]-2-ヒドロキシー-2-フェニル酢酸

(2R, 5R)-2-(*t*-ブチル)-5-[(1S)-3-オキソシクロペンチル]-5-フェニル-1,3-ジオキソラン-4-オンを用い、参考例1工程2と同様の方法にて表題化合物を製造した。

参考例3

(2R)-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロ



WO 98/05641

PCT/JP97/02600

85

キシ-2-フェニル酢酸

工程 1. (2R, 5R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - [(1R) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンの合成

5 (2R, 5R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - [(1R) - 3-オキソシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オン 256 mg のクロロホルム 3 ml 溶液に氷冷下三フッ化ジエチルアミノ硫酸 0.34 ml を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 20／1）にて精製し表題化合物 115 mg を得た。

工程 2. (2R) - [(1R) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成

15 (2R, 5R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - [(1R) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンを用い、参考例 1 工程 2 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

## 参考例 4

20 (2R) - [(1S) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

(2R, 5R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - [(1S) - 3-オキソシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンを用い、参考例 3 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

25

## 参考例 5

(2R) - [(1S) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

30 工程 1. (2R, 5R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - [(1S) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オン

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

86

の合成

(2 R, 5 R) - 2 - (t - ブチル) - 5 - [ (1 S) - 3 - オキシシクロペンチル] - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オン 169 mg のメタノール 2 ml 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 71 mg を加え  
5 同温にて 30 分攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 157 mg を無色油状物質として得た。

工程 2. (2 R) - [ (1 S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸の合成

10 (2 R, 5 R) - 2 - (t - ブチル) - 5 - [ (1 S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル] - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オンを用い、参考例 1 工程 2 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

## 参考例 6

15 (2 R) - [ (1 R) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸

(2 R, 5 R) - 2 - (t - ブチル) - 5 - [ (1 R) - 3 - オキシシクロペンチル] - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オンを用い、参考例 5 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

20

## 参考例 7

(2 R) - [ (1 S) - 3 - フルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸

25 (2 R) - [ (1 S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸を用い、参考例 3 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

## 参考例 8

30 (2 R) - [ (1 R) - 3 - フルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

87

(2R) - [(1R) - 3-ヒドロキシシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、参考例3と同様の方法にて表題化合物を製造した。

#### 5 参考例9

##### 2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

フェニルグリオキシル酸エチル 23.5 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に、氷冷下 2.0 M シクロペンチルマグネシウム クロライド-ジエチルエーテル溶液 70 ml を滴下し、同温にて 30 分間攪拌した。

10 反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 30/1 ~ 20/1）にて精製し、2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エチル 11 g を得た。これをメタノール 40 ml に

15 溶解し、室温にて 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加え、同温にて 2 時間攪拌し 50 °C にて 1 時間攪拌した。メタノールを減圧留去後水層を 4 N 塩酸にて弱酸性とし酢酸エチル抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサン = 1/1 にて洗浄し表題化合物 8.7 g を得

20 た。

#### 参考例10

##### (2R) - [(1R) - 3, 3-ジフルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

25 工程1. (2R, 5R) - 2-(t-ブチル) - 5-[(1S, 2R, 5R, 6S, 7R) - 3-オキソトリシクロ [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] デック-8-エン-5-イル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

30 (2R, 5R) - 2-(t-ブチル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン 32 g のテトラヒドロフラン 1.1 l 溶液に -78 °C 下リチウ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

88

ムジイソプロピルアミド1. 5Mヘキサン溶液105mlを滴下し、30分  
間攪拌した後(1S, 2R, 6S, 7R)ートリシクロ[5. 2. 1.  
0<sup>2,6</sup>]デック-4, 8-ジエン-3-オン23. 4gのテトラヒドロフラ  
ン300ml溶液を加え、更に1. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに  
て希釈し飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫  
酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をヘキサン-酢  
酸エチルにて再結晶し表題化合物36. 9gを白色固体として得た。

工程2. (2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-[(1S)-4-オキ  
ソ-2-シクロペンテニル]-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-

オンの合成

工程1で得た(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-[(1S, 2R,  
5R, 6S, 7R)-3-オキソ-8-トリシクロ[5. 2. 1. 0<sup>2,6</sup>]  
デック-8-エン-5-イル]-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-  
4-オン25. 6gの1, 2-ジクロロベンゼン350ml溶液を窒素雰  
囲気下175℃にて7時間加熱攪拌した。析出してきた固体を濾過後ヘキサ  
ンにて洗浄し表題化合物14gを白色固体として得た。

工程3. (2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-[(1R)-3-オキ  
ソシクロペンチル]-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合  
成

工程2で得た(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-[(1S)-4-  
オキソ-2-シクロペンテニル]-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-  
4-オン19. 1gの酢酸エチル700ml溶液に10%パラジウム-炭素  
2. 0gを加え、水素雰囲気下常温、常圧にて2時間攪拌した。触媒を濾去  
後溶媒を減圧留去し得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルにて再結晶し表題  
化合物14gを白色固体として得た。

工程4. (2R)-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-  
2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成

工程3で得た(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-[(1R)-3-  
オキソシクロペンチル]-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン  
を用い、参考例3と同様の方法にて表題化合物を製造した。

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

89

## 参考例 1 1

(2 R) - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ酢酸

- 5 (R) - 4-フルオロマンデル酸を用い、参考例 1 工程 1 及び参考例 3 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

## 参考例 1 2

(2 R) - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

- 10 工程 1. (2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (3-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシシクロブチル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

- 15 3-ベンジルオキシシクロブタノンを用い、参考例 1 工程 1 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

工程 2. (2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (3-ベンジルオキシシクロブチル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

- 20 工程 1 で得た (2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (3-ベンジルオキシ-1-ヒドロキシシクロブチル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン 2. 82 g のクロロホルム 80 ml 溶液に氷冷下 4-ジメチルアミノピリジン 2. 6 g を加え同温にて 1 時間攪拌した。反応液にメチルクロログリオキシレート 1 ml を加え更に 1 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣のヘキサン/酢酸エチル = 1/1 混液をシリカゲルカラム濾過した。濾液の溶媒を減圧留去し得られた残渣のトルエン 80 ml 溶液に室温にて 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 56 mg 及び水素化トリ-n-ブチルスズ 2. 3 ml を加え、110℃にて 4 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 8/1) にて精製し、表題化合物 1. 82 g を油状物質として得た。
- 30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

90

工程 3. (2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (3-オキシシクロブチル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンの合成

工程 2 で得た (2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (3-ベンジルオキシシクロブチル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オン 1.

- 5 82 g のエタノール 40 ml 溶液に水酸化パラジウム-炭素 430 mg を加え水素雰囲気下常温常圧にて 6 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し得られた残渣のジクロロメタン 5 ml 溶液をジメチルスルホキシド 1.1 ml のジクロロメタン 50 ml 溶液に -78°C 下オギザリルクロライド 0.63 ml を加えて 5 分間攪拌した反応液に -78°C 下滴下し、同温にて 15 分間攪拌した。反応液に更にトリエチルアミン 0.5 ml を加え、室温へと昇温しながら 30 分間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 8/1）にて精製し、表題化合物 1.36 g
- 10 を油状物質として得た。

工程 4. (2 R) - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 2-ヒドロキシー-2-フェニル酢酸の合成

工程 3 で得た (2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (3-オキシシクロブチル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンを用い、参考例 3 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

20

#### 参考例 13

(2 R) - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 2-ヒドロキシー-2-フェニル酢酸

- 25 工程 1. (2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカ-8-イル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンの合成

1, 4-ジオキサ-8-オキサスピロ [4. 5] デカンを用い、参考例 12 工程 1 及び 2 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

- 30 工程 2. (2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - (4-オキシシクロヘ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

91

キシル) - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンの合成

工程1で得た(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オン83mgのアセトン4ml水0.4ml混液に室温にてp-トルエンスルホン酸52mgを加え50℃にて13時間攪拌した。アセトンを減圧留去し酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物70mgを油状物質として得た。

工程3. (2R)- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 2-ヒドロキシフェニル酢酸の合成

工程2で得た(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5-(4-オキシシクロヘキシル)-5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンを用い、参考例3と同様の方法にて表題化合物を製造した。

## 参考例14

(2R)- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸工程1. (2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5- [(1R)-3-ヒドロキシイミノシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンの合成

(2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5- [(1R)-3-オキシシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オン46mgのピリジン1.5ml溶液に室温にて塩酸ヒドロキシアミン85mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し表題化合物55mgを得た。

工程2. (2R, 5R)-2-(t-ブチル)-5- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] - 5-フェニル-1, 3-ジオキソラン-4-オンの合成

四フッ化ホウ素ニトロソニウム20mgの70%フッ化水素-ピリジン0.

WO 98/05641

92

PCT/JP97/02600

5 ml 混合液に氷冷下 (2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 -  
[ (1 R) - 3 - ヒドロキシミノシクロペンチル ] - 5 - フェニル - 1,  
3 - ジオキソラン - 4 - オン 34 mg のジクロロメタン 0.5 ml 溶液を加  
え、0℃にて10分間、室温にて5時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え  
酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後無水  
硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物を35 mgを得  
た。

工程 3. (2 R) - [ (1 R) - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) -  
2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸の合成

(2 R, 5 R) - 2 - (t-ブチル) - 5 - [ (1 R) - 3, 3 - ジフルオ  
ロシクロペンチル ) - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オンを用  
い、参考例 1 工程 2 と同様の方法にて表題化合物を製造した。

産業上の利用可能性

本発明の含フッ素 1, 4 - ジ置換ピペリジン誘導体は選択的ムスカリン  
M<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有し、かつ、優れた経口活性、作用持続性及び体内動  
態を示すため、副作用が少なく安全で有効な、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢  
性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、痙攣性大腸  
炎、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器疾患；神経性頻  
尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎等の疾患に  
おける尿失禁及び頻尿等の泌尿器系疾患；及び乗り物酔いの治療又は予防剤  
として有用である。

25

30



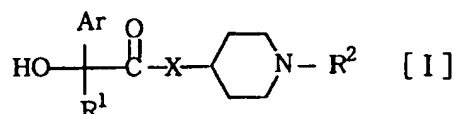
WO 98/05641

93

PCT/JP97/02600

## 請 求 の 範 囲

## (1) 一般式 [I]



[式中、Arはアリール基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群  
 から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（該アリール  
 基及びヘテロアリール基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル  
 基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシ  
 カルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキル  
 アミノ基で置換されていてもよい。）を表し、R<sup>1</sup>は任意の1～4個の水  
 素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数3～6個のシクロアルキル  
 基を表し、R<sup>2</sup>は任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されてい  
 てもよい炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキ  
 ル基、アリールアルケニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる  
 群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基若  
 しくはヘテロアリールアルケニル基（該アラルキル基、アリールアルケニル  
 基、ヘテロアリールアルキル基及びヘテロアリールアルケニル基の環上の任  
 意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ  
 基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級  
 アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよ  
 い。）を表し、そしてXはO又はNHを表す。但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の中、少な  
 くとも一つは、一以上のフッ素原子を有する。] で示される新規な含フッ素  
 1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体又はその薬学的に許容されうる塩。

(2) Arが低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、  
 ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ  
 基、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群から選ばれる1～3個の

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

94

置換基で置換されていてもよいフェニル基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

(3) R<sup>1</sup>が任意の1～4個の水素原子がフッ素原子で置換されている炭素数3～6個のシクロアルキル基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

(4) R<sup>1</sup>がシクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-フルオロシクロブチル基、3-フルオロシクロブチル基、2, 2-ジフルオロシクロブチル基、3, 3-ジフルオロシクロブチル基、2-フルオロシクロペンチル基、3-フルオロシクロペンチル基、2, 2-ジフルオロシクロペンチル基、3, 3-ジフルオロシクロペンチル基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル基、3, 3, 4, 4-テトラフルオロシクロペンチル基、2-フルオロシクロヘキシル基、3-フルオロシクロヘキシル基、4-フルオロシクロヘキシル基、2, 2-ジフルオロシクロヘキシル基、3, 3-ジフルオロシクロヘキシル基又は4, 4-ジフルオロシクロヘキシル基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

(5) R<sup>1</sup>が2-フルオロシクロブチル基、3-フルオロシクロブチル基、2, 2-ジフルオロシクロブチル基、3, 3-ジフルオロシクロブチル基、2-フルオロシクロペンチル基、3-フルオロシクロペンチル基、2, 2-ジフルオロシクロペンチル基、3, 3-ジフルオロシクロペンチル基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル基、3, 3, 4, 4-テトラフルオロシクロペンチル基、2-フルオロシクロヘキシル基、3-フルオロシクロヘキシル基、4-フルオロシクロヘキシル基、2, 2-ジフルオロシクロヘキシル基、3, 3-ジフルオロシクロヘキシル基又は4, 4-ジフルオロシクロヘキシル基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

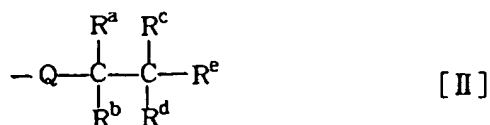
(6) XがNHである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

(7) R<sup>2</sup>が、任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい下記式

WO 98/05641

95

PCT/JP97/02600



5        [式中、Qがメチレン基、エチレン基、トリメチレン基又はテトラメチレン  
       基を表し、R<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>がそれぞれ水素原子を表すか、又はR<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>は一緒  
       になって単結合を形成し、R<sup>b</sup>、R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>が同一若しくは相異なり、それ  
       ぞれ、水素原子、低級アルキル基又は炭素数3～8個のシクロアルキル基若  
       しくはシクロアルケニル基を表すか、或いはR<sup>b</sup>とR<sup>d</sup>又はR<sup>d</sup>とR<sup>e</sup>は、それ  
 10        ぞれ一緒になって炭素数3～8個のシクロアルキル基又はシクロアルケニル  
       基を形成する]で示される基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に  
       許容されうる塩。

      (8) R<sup>a</sup>が任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい  
       炭素数5～15個の直鎖状若しくは分岐状のアルキル基、アルケニル基、  
 15        アルキニル基、シクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換  
       されていてもよいシクロアルキルアルキル基若しくはシクロアルキルアルケ  
       ニル基、シクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換され  
       ていてもよいシクロアルケニルアルキル基若しくはシクロアルケニルアルケ  
       ニル基、シクロアルキルアルキニル基又はシクロアルケニルアルキニル基で  
 20        ある請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

      (9) R<sup>a</sup>がベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルプロ  
       ピペニル基、2-ピリジルメチル基、2-ピリジリエチル基、2-ピリジル  
       プロピル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-チアゾリ  
       ルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾ  
 25        リルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、4-イミダゾリルメチル基、3  
       -ピラゾリルメチル基、4-ピラゾリルメチル基、2-フリルメチル基、3  
       -フリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基、2-ピ  
       リミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル  
       基、ピラジニルメチル基、3-ピリダジニルメチル基、4-ピリダジニルメ  
 30        チル基、2-キニジルメチル基、2-ベンゾチエニルメチル基又は2-イン

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

96

ドリルメチル基（但し、該ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルプロペニル基及び上記ヘテロアリールアルキル基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。）である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

(10)  $R^1$ が3, 3-ジフルオロシクロペンチル基であり、 $R^2$ が2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-ピリジルメチル又はベンジル基（但し、該チエニルメチル基、フリルメチル基、ピリジルメチル又はベンジル基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。）である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

(11) 一般式[I]で表される化合物が、

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1S)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1S, 3S)-3-フルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-[(1R, 3S)-3-フルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

WO 98/05641

97

PCT/JP97/02600

- (2 R) - N - [1 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R, 3 R) - 3 - フルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 5 N - [1 - [(3 Z) - 4 - トリフルオロメチル - 3 - ペンテニル] ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- N - [1 - [(3 Z) - 4 - フルオロメチル - 3 - ペンテニル] ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 10 N - [1 - [(3 E) - 4 - フルオロメチル - 3 - ペンテニル] ピペリジン - 4 - イル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- (2 R) - N - (1 - シクロヘプチルメチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 15 (2 R) - N - [1 - [(3 E) - 4 - フルオロメチル - 3 - ペンテニル] ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- (2 R) - N - [1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 20 (2 R) - N - [1 - (3 - チエニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- (2 R) - N - [1 - (3 - フリルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 25 (2 R) - N - [1 - (2 - フリルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

98

(2R) -N- [1- (2-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [ (1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、

5 (2R) -N- [1- (3-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [ (1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、

(2R) -N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- [ (1R) -  
3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-2-フェニルアセ  
トアミド、

10 (2R) -N- [1- (3-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [ (1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、

(2R) -N- [1- (3-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [ (1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
15 2-フェニルアセトアミド、

(2R) -N- [1- (2-チエニルメチル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [ (1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、

(2R) -N- [1- (6-アミノピリジン-2-イルメチル) ピペリジ  
20 ン-4-イル] -2- [ (1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -  
2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R) -N- [1- (6-アミノ-4-メトキシピリジン-2-イルメチ  
ル) ピペリジン-4-イル] -2- [ (1R) -3, 3-ジフルオロシクロ  
ペンチル] -2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

25 (2R) -N- [1- (3-アミノ-5-メチルベンジル) ピペリジン-  
4-イル] -2- [ (1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-  
ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R) -N- [1- (3-アミノベンジル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [ (1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
30 2-フェニルアセトアミド、

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

99

- (2 R) - N - [1 - (2 - アミノベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 5 N - [1 - (4 - アミノベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- (2 R) - N - [1 - (4 - アミノ - 3 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 10 (2 R) - N - [1 - (3, 5 - ジアミノベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- (2 R) - N - [1 - (5 - メチルフラン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 15 (2 R) - N - [1 - (3 - メチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- (2 R) - N - [1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 20 (2 R) - N - [1 - (3 - アミノ - 5 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- (2 R) - N - [1 - (4 - アミノ - 3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 25 (2 R) - N - [1 - (6 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、
- 30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

100

(2 R) - N - [1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

5 (2 R) - N - [1 - (5 - アミノ - 2 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

(2 R) - N - [1 - (2 - アミノ - 4 - クロロピリジン - 6 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

10 (2 R) - N - [1 - (3 - アミノ - 5 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

(2 R) - N - [1 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

15 (2 R) - N - [1 - (ベンズイミダゾール - 5 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

(2 R) - N - [1 - (6 - アミノピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド、

20 (2 R) - N - [1 - (6 - アミノピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド又は

25 (2 R) - N - [1 - (6 - アミノピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 - [(1 R) - 3, 3 - ジフルオロシクロペンチル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシアセトアミドである請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

(1 2) 一般式 [I] で表される化合物が、

30 (2 R) - N - [1 - (6 - メチルピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジ



WO 98/05641

PCT/JP97/02600

101

- ン-4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -  
2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(3-チエニルメチル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
5 2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(3-フリルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-  
[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-2-  
フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(2-フリルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-  
10 [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-2-  
フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(2-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、  
15 (2R)-N-[1-(3-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- [(1R)-  
3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-2-フェニルアセ  
20 トアミド、  
(2R)-N-[1-(3-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(3-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル] -  
25 2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(2-チエニルメチル) ピペリジン-4-イル] -  
2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、  
30 (2R)-N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル) ピペリジ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

102

- ン-4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-  
2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(6-アミノ-4-メトキシピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロ  
5 ペンチル] -2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(3-アミノ-5-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-  
2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(3-アミノベンジル) ピペリジン-4-イル] -2-  
10 2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(2-アミノベンジル) ピペリジン-4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、  
15 N-[1-(4-アミノベンジル) ピペリジン-4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-2-  
フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(4-アミノ-3-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-  
20 ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(3, 5-ジアミノベンジル) ピペリジン-4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロ  
キシ-2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(5-メチルフラン-2-イルメチル) ピペリジン-  
25 4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-  
2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、  
(2R)-N-[1-(3-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル] -2- [(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、  
30 (2R)-N-[1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] -

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

103

2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-  
2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(3-アミノ-5-メトキシベンジル) ピペリジン-  
4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-2-  
5 ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(4-アミノ-3-フルオロベンジル) ピペリジン-  
4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-2-  
ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(6-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル) ピペ  
10 リジン-4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチ  
ル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(3-アミノ-4-フルオロベンジル) ピペリジン-  
4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-2-  
ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(5-アミノ-2-フルオロベンジル) ピペリジン-  
15 4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-2-  
ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(2-アミノ-4-クロロピリジン-6-イルメチ  
ル) ピペリジン-4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロ  
20 ペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(3-アミノ-5-クロロベンジル) ピペリジン-  
4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-2-  
ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(4-アミノ-3, 5-ジフルオロベンジル) ピペリ  
25 ジン-4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチ  
ル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R)-N-[1-(ベンズイミダゾール-5-イルメチル) ピペリジ  
ン-4-イル]-2-[(1R)-3, 3-ジフルオロシクロペンチル]-  
2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

30 (2R)-N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル) ピペリジ

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

104

ン-4-イル] -2-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) -2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、

(2R) -N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド又は

(2R) -N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-[(1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシアセトアミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

(13) (2R) -N-[1-(6-アミノピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-[(1R) -3, 3-ジフルオロシクロペンチル] -2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド又はその薬学的に許容されうる塩。

(14) 請求項1記載の一般式[I]の化合物又はその薬学的に許容しうる塩及び1種以上の薬学的に許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

(15) ムスカリン $M_3$ 受容体が関与する疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、消化管の痙攣又は運動機能亢進、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器系疾患；頻尿、尿意切迫感及び尿失禁等の排尿障害等の泌尿器系疾患及び乗り物酔いの治療又は予防のために使用される請求項13記載の医薬組成物。

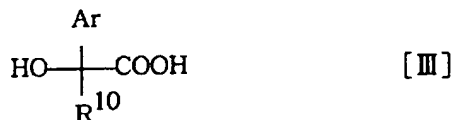
(16) 請求項1記載の一般式[I]の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を使用することを特徴とするムスカリン $M_3$ 受容体が関与する疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症及び鼻炎等の呼吸器系疾患；過敏性腸症候群、消化管の痙攣又は運動機能亢進、憩室炎及び消化器系平滑筋れん縮に伴う疼痛等の消化器系疾患；頻尿、尿意切迫感及び尿失禁等の排尿障害等の泌尿器系疾患及び乗り物酔いの治療又は予防方法

(17) (a) 一般式[III]

WO 98/05641

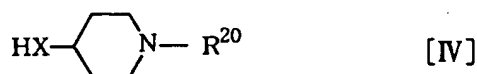
105

PCT/JP97/02600



5      [式中、Arは請求項1記載の意味を有し、R<sup>10</sup>は任意の1～4個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数3～6個のシクロアルキル基又は未保護若しくは保護された1～2個の水酸基若しくはオキシ基を有する炭素数3～6個のシクロアルキル基を表す] で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体を、一般式 [IV]

10



15

20

25

30

[式中、R<sup>20</sup>は任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数5～15個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、未保護若しくは保護された1～2個の水酸基又はオキシ基を有する炭素数5～15個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリアルケニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリアルキル基若しくはヘテロアリアルケニル基（但し、該アラルキル基、アリアルケニル基、ヘテロアリアルキル基及びヘテロアリアルケニル基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、未保護若しくは保護されたアミノ基、未保護若しくは保護された低級アルキルアミノ基又はアラルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表し、そしてXはNH又はOを表す。] で示される化合物又はその塩と反応させ、R<sup>10</sup>又はR<sup>20</sup>が未保護若しくは保護された1～2個の水酸基又はオキシ基を有する場合は、そのまま又は保護基を除去した後、該水酸基又はオキシ基をフッ素原子に変換し、保護されたアミノ基又は保護された低級アルキルアミノ基を有する場合は保護基の除去を行い、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基を有する場合は、アミノ基へ

WO 98/05641

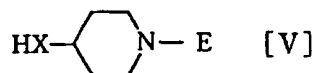
PCT/JP97/02600

106

の変換反応を行い、或いは

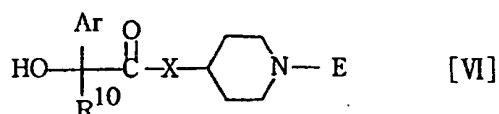
(b) 上記一般式 [ I I I ] のカルボン酸又はその反応性誘導体を一般式 [ V ]

5



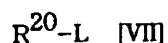
[式中、Eはイミノ基の保護基を表し、Xは前記の意味を有する。] で示される化合物又はその塩と反応させ、得られる一般式 [ V I ]

10



[式中、Arは請求項1記載の意味を有し、R<sup>10</sup>、X及びEは前記の意味を有する。] で示される化合物を脱保護した後、一般式 [ V I I ]

15

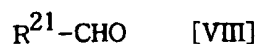


[式中、Lは脱離基を表し、そしてR<sup>20</sup>は前記の意味を有する。] で示される化合物と、必要に応じて塩基の存在下に反応させ、そして必要に応じて上記と同様のR<sup>10</sup>及びR<sup>20</sup>の変換反応を行い、或いは

20

(c) 上記一般式 [ V I ] の化合物を脱保護した後、一般式 [ V I I I ]

25



[式中、R<sup>21</sup>は任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数4～14個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、未保護若しくは保護された1～2個の水酸基又はオキソ基を有する炭素数4～14個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選

30

WO 98/05641

PCT/JP97/02600

107

ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基若しくはヘテロアリールアルケニル基（但し、該アリール基、アラ  
ルキル基、アリールアルケニル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアル  
キル基及びヘテロアリールアルケニル基の環上の任意の1～3個の水素原子  
5 は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、  
低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、未保護若  
しくは保護されたアミノ基、未保護若しくは保護された低級アルキルアミノ  
基又はアラルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよい。）を表  
す。］で示される化合物と還元的アルキル化反応に付し、そして必要に応じ  
10 て上記と同様の $R^{10}$ 及び $R^{21}$ の変換反応を行うことからなる請求項1記載の  
一般式〔I〕の含フッ素1，4－ジ置換ピペリジン誘導体の製造方法。

(18) (2R)－2－[(1R)－3，3－ジフルオロシクロペンチル]－2－ヒドロキシ－2－フェニル酢酸

(19) 6－tert－ブチルオキシカルボニルアミノピリジン－2－メタ  
15 ノール、6－tert－ブチルオキシカルボニルアミノピリジン－2－イル  
メチル メタンスルホネート、6－tert－ブチルオキシカルボニルアミ  
ノピリジン－2－イルメチルクロライド又は6－tert－ブチルオキシカ  
ルボニルアミノピリジン－2－イルメチルブロマイド

20

25

30

WO 98/05641

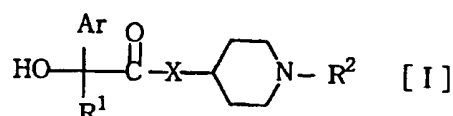
PCT/JP97/02600

108

## 要 約 書

本発明は、一般式 [ I ]

5



〔式中、Arはアリール基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群  
 から選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（該アリール  
 10 基及びヘテロアリール基の環上の任意の1～3個の水素原子は低級アルキル  
 基等で置換されていてもよい。）を表し、R<sup>1</sup>は任意の1～4個の水素原子  
 がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数3～6個のシクロアルキル基を  
 表し、R<sup>2</sup>は任意の1～6個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよ  
 15 い炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、  
 アリールアルケニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から  
 選ばれる1～2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基若しくは  
 ヘテロアリールアルケニル基（該アラルキル基、アリールアルケニル基、ヘ  
 テロアリールアルキル基及びヘテロアリールアルケニル基の環上の任意の1  
 20 ～3個の水素原子は低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、水  
 酸基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、低級アルコ  
 キシ基、アミノ基等で置換されていてもよい。）を表し、そしてXはO又は  
 NHを表す。但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の中、少なくとも一つは、一以上のフッ素原  
 子を有する。〕で示される新規な含フッ素1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体  
 25 又はその薬学的に許容されうる塩に関するものである。

本発明の化合物は選択的ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有し、かつ、優  
 れた経口活性、作用持続性及び体内動態を示すため、副作用が少なく安全で  
 有効な、呼吸器系疾患、泌尿器系疾患消化器系疾患の治療又は予防剤として  
 有用である。

30



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02600

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D211/46, 211/58, 213/75, 401/06, 405/06, 409/06,  
A61K31/445, C07C59/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D211/46, 211/58, 213/75, 401/06, 405/06, 409/06,  
A61K31/445, C07C59/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO, 97/13766, A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), April 17, 1997 (17. 04. 97), Particularly pages 4 to 13; Scheme 1 & AU, 9671459, A	1 - 18
P,A	WO, 96/33973, A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), October 31, 1996 (31. 10. 96) & AU, 9655139, A	1 - 18
A	TEMPLE, Carroll, Jr. et al., "New anticancer agents", Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 32, No. 10, p. 2364, Scheme II	19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 27, 1997 (27. 10. 97)

Date of mailing of the international search report

November 5, 1997 (05. 11. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02600

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1 to 17 pertain to piperidine derivatives, medicinal compositions containing these derivatives and processes for producing these derivatives.

Claim 18 pertains to (2R)-2-((1R)-3,3-difluorocyclopentyl)-2-hydroxy-2-phenylacetic acid having a structure not falling within those common to the above-mentioned piperidine derivatives.

Claim 19 pertains to 6-tert-butyloxycarbonylaminopyridine-2-methanol derivatives having structures not falling within those common to the above-mentioned piperidine derivatives.

Such being the case, these inventions are considered neither as one invention nor as relating to a group of inventions

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP97/02600

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

so linked as to form a single general inventive concept.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 97/02600	
<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl. <sup>6</sup> C07D211/46, 211/58, 213/75, 401/06, 405/06, 409/06, A61K31/445, C07C59/56			
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D211/46, 211/58, 213/75, 401/06, 405/06, 409/06, A61K31/445, C07C59/56			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN) REGISTRY (STN)			
<b>C. 関連すると認められる文献</b>			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
P, A	WO, 97/13766, A1 (萬有製薬株式会社) 17.4月.1997 (17.04.97) 特に第4-13頁, スキーム1 & AU, 9671459, A	1-18	
P, A	WO, 96/33973, A1 (萬有製薬株式会社) 31.10月.1996 (31.10.96) & AU, 9655139, A	1-18	
A	TEMPLE, Carroll, Jr. et al., "New anticancer agents", Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 32, No. 10, p. 2364, Scheme II	19	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 27.10.97		国際調査報告の発送日 05.11.97	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 小川 慶子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	
		4C	8014

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/02600

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-17 は、ビペリジン誘導体、該誘導体を含有する医薬組成物及び該誘導体の製造方法に関するものである。

請求の範囲 18 は、上記ビペリジン誘導体の共通の構造に含まれない構造を有する (2R)-2-[(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸に関するものである。

請求の範囲 19 は、上記ビペリジン誘導体の共通の構造に含まれない構造を有する 6-tert-ブチルオキシカルボニルアミノピリジン-2-メタノール誘導体に関するものである。

これらは、一の発明であるとも、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとも認められない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**